

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE

XVII Ciclo – 2002 - 2006

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

Tesi di Dottorato

TITOLO

Il fenomeno allucinatorio nel soggetto anziano
Fisiopatologia, modelli interpretativi, terapia

TUTORE

Chiar.mo Prof.
Franco Rengo

CANDIDATA

Dott.ssa Serena Pollice

Lo specchio magico

Mentre l'imperatore fissava il suo volto riflesso nello specchio, esso divenne prima una macchia rosso sangue e poi un teschio al quale gocciolava il muco. L'imperatore si girò inorridito. "Vostra altezza" disse Shenkua, "non rivolga altrove lo sguardo. Ha semplicemente visto il principio e la fine della Sua vita. Continui a fissare lo specchio e vedrà tutto ciò che è e che può essere. E, quando avrà raggiunto il più alto grado di stupore, lo specchio stesso Le mostrerà quelle cose che non possono esistere..."

Ching Nung «Tutto intorno agli specchi»

Ringraziamenti

*Con grande stima ed affetto
ringrazio la dott.ssa Giola Fasanaro*

INDICE

Introduzione

Capitolo 1

Visione e Percezione

1. Introduzione
2. Come identifichiamo? I modelli neuropsicologici
3. Anatomia Funzionale

Capitolo 2

Immaginazione

1. Introduzione
2. Come immaginiamo
3. Anatomia Funzionale

Capitolo 3

Le allucinazioni visive

1. Definizione
2. Classificazione
3. Fenomenologia
4. Modelli neuropsicologici

Capitolo 4

Il Modello PAD

(Perception and Attention deficit Model)

Capitolo 5

Allucinazioni nelle patologie neurodegenerative

1. Demenza a Corpi di Lewy
2. Parkinson Demenza
3. Malattia di Alzheimer
4. Allucinosi pontina
5. Sindrome di Charles Bonnet

Capitolo 6

I sistemi neurotrasmettitoriali. – La terapia delle allucinazioni

1. Il sistema colinergico
2. Il sistema dopaminergico
3. Il sistema serotoninergico
4. Il sistema GABAergico
5. Il sistema glutamatergico
6. Gli inibitori delle colinesterasi
7. I neurolettici

8. La terapia non farmacologica

Capitolo 7

Allucinazioni, arte e creatività

1. Salvador Dalì
2. Maurits Escher
3. Jan Michel Basquiat
4. Max Ernst

Introduzione

Le allucinazioni consistono nella comparsa involontaria e ripetitiva di immagini, di solito persone ed oggetti, che sono esperite come esistenti, ma di cui non c'è realtà oggettiva; fenomeno frequente nelle malattie degenerative cerebrali, le allucinazioni possono essere occasionalmente presenti anche nell'anziano normale. Sono quindi oggetto di interesse particolare in geriatria.

Nell'anziano con malattia neurodegenerativa il contenuto allucinatorio si riferisce generalmente ad immagini percepite in passato: i primi due capitoli di questo lavoro sono quindi dedicati ad alla anatomia funzionale della percezione e della immaginazione visiva. La nosografia delle allucinazioni e' riportata nel terzo capitolo insieme ai principali modelli interpretativi. Tra essi il più attuale e' il Perception and Attention Deficit Model (PAD) che e' il più valido e coerente schema di riferimento teorico. Esso viene estesamente descritto nel quarto capitolo insieme alle evidenze cliniche che lo suffragano. Il quinto capitolo ha l'obiettivo di riportare le caratteristiche generali delle allucinazioni in corso delle patologie neurodegenerative. Ho analizzato infine nel sesto capitolo i sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella fisiopatologia delle allucinazioni visive e la terapia.

Ma il fenomeno allucinazione incuriosisce anche per altri aspetti, tra i quali e' particolarmente interessante il rapporto con l' arte. Coerentemente con l'attuale emergere di un settore innovativo, attuale ed affascinante delle neuroscienze, la neuroestetica, che si propone di definire le basi neuropsicologiche della creatività, l'ultima parte di questo lavoro fa riferimento a questi aspetti, che si sono sviluppati in maniera naturale durante la realizzazione del lavoro, quasi come un logico completamento di esso.

CAPITOLO 1

LA PERCEZIONE

1.1 Introduzione

La percezione visiva non è solo registrazione di oggetti del mondo fisico: realtà fisica e realtà percettiva, infatti, hanno una corrispondenza solo parziale. Un contributo significativo alla conoscenza dei processi di percezione deriva sia dagli studi di psicologia che da quelli sulla rappresentazione pittorica. La percezione è veramente il settore nel quale storici dell'arte, uno tra tutti Gombrich, psicologi, Hochberg per esempio, e filosofi, come Black si sono confrontati.

Esempi notissimi sono il triangolo di Kanisza (1968) ed il vaso di Rubin (1915). Nel primo (*figura 1*) chi osserva descrive un triangolo bianco che copre parzialmente tre dischi neri e, dietro, un altro triangolo nero. È evidente che se la percezione fosse esclusivamente basata sulla realtà fisica la descrizione sarebbe diversa, poiché all'oggetto percepito, il triangolo bianco, non corrisponde un oggetto fisico. Il vaso di Rubin (*figura 2*) dimostra la condizione opposta: chi osserva descrive il calice e non i due volti di profilo: l'oggetto fisico "volti" non viene percepito.

Esperienze di questo tipo sono state, come noto, analizzate e sviluppate dalla *teoria psicologica della Gestalt*, che ha identificato nella percezione livelli successivi. Secondo la Gestalt vi è una elaborazione di informazioni di base (contrasto, contorno, etc) ed una di informazioni globali (differenziazione figura - sfondo, organizzazione della scena). La differenziazione figura-sfondo è prevedibile, secondo la teoria gestaltica, sulla base di caratteristiche come la grandezza relativa delle parti, i loro rapporti spaziali, i margini. A parità degli altri fattori, emergerà come "figura" "quella che occupa l'area più piccola, che ha margini concavi ed è orientata secondo l'asse verticale. Ecco perché nella figura del vaso di Rubin è il calice ad essere descritto e non i volti.

La teoria della Gestalt in opposizione a quella strutturalista (che considerava l'esperienza visiva come risultato di sensazioni isolate di luce, ombra e colore da un lato, associate a immagini o ricordi di esperienze precedenti dall'altro), propone che le configurazioni esterne producano specifici processi cerebrali consistenti nella organizzazione di "campi". Poiché i "campi" si organizzano secondo regole di semplicità e di economia, ne deriva che tendiamo a vedere forme simmetriche (legge della simmetria), forme continue e preferibilmente chiuse (legge della buona continuazione) e gruppi (legge della vicinanza).

In particolare:

Vicinanza: a parità di altre condizioni gli elementi più vicini fra loro vengono concepiti come unità. (figura 3 a)

Somiglianza: a parità di altre condizioni gli elementi più simili fra loro costituiscono spontaneamente unità percettive. (figura 3 b)

Chiusura: degli elementi figurali chiusi o tendenti alla chiusura vengono più facilmente percepiti come appartenenti alla stessa unità. (figura 3 c)

Continuità di direzione: gli elementi che si muovono nella stessa direzione e con la stessa velocità possono essere percepiti come appartenenti ad un unico oggetto. (figura 3 d)

Buona continuazione: gli elementi che presentano una direzione comune tendono ad essere percepiti come appartenenti allo stesso oggetto. (figura 3 e)

Infine, esperienze di percezioni analoghe (esperienza passata) aumentano la probabilità che elementi diversi siano percepiti insieme ⁽¹⁻²⁾.

Nonostante la psicologia della Gestalt incontri attualmente poche adesioni e l'idea dei campi sia abbandonata, queste leggi fondamentali mantengono la validità di indicatori generali.

Quello che viene particolarmente enfatizzato dalle ricerche successive è l'aspetto intenzionale dell'osservazione. Hochberg sottolinea: "Percepire una configurazione significa codificare e viene codificato ciò che può essere previsto". Dunque l'aspetto attenzionale ed intenzionale della percezione emerge in primo piano ⁽³⁾.

In sintesi : percepire visivamente non è solo capacità di registrazione di stimoli , ma include una fase di formulazione di ipotesi sulla loro natura, ipotesi che sono modificabili sia sulla base delle caratteristiche dell'oggetto che sulla base di esperienze precedenti.

1.2 Come identifichiamo ? I modelli neuropsicologici

Le ipotesi neuropsicologiche sui meccanismi di identificazione visiva sono sostanzialmente due. La prima teorizza che l'identificazione avvenga attraverso l'attivazione di rappresentazioni "astratte" già immagazzinate in memoria ⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁾. La seconda che l'identificazione avvenga attraverso la attivazione di episodi e scene precedenti, in cui l'oggetto è incluso. ⁽⁷⁾

La prima è l'ipotesi più dimostrata. In essa rientra il modello di Humphrey e Riddoch (1987) che è riferimento per la maggior parte degli studi in questo settore. Esso prevede una tappa percettiva ed una mnesica. La prima trasforma l'immagine retinica in un percetto, la seconda mette il percetto in relazione con rappresentazioni simili già immagazzinate, che daranno poi accesso al sistema semantico.

La tappa percettiva comprende 4 fasi:

- 1) elaborazione di base: estrazione dall'immagine retinica di componenti sia elementari (rette, curve, angoli) che globali.
- 2) elaborazione intermedia: raggruppamento delle informazioni in unità percettive e distinzione degli oggetti tra loro.
- 3) elaborazione tardiva: confronto delle rappresentazioni con altre già immagazzinate. Ne deriva la sensazione di "già visto"
- 4) elaborazione finale: attribuzione del significato all'oggetto, attraverso l'attivazione di informazioni già immagazzinate che a loro volta attivano le corrispondenti informazioni semantiche.

In sintesi: primo step e' la formazione di unità primarie, protoggetti, che vengono poi identificati attraverso un processo di categorizzazione. Tutta l'esperienza percettiva e' quindi un processo di categorizzazione.

La percezione di un oggetto è quindi il risultato della interazione fra input esterni (segnali bottom up) ed interni (segnali top down)**.

Le caratteristiche fisiche dello stimolo esterno (forma, colore, luminosità, contrasto etc) favoriscono il processo di bottom up, mentre il grado di familiarità con l'oggetto, e caratteristiche ed aspettative personali ed individuali influenzerebbero, favorendoli, i meccanismi top down ^(8-9;14). I segnali top down riflettono le nostre aspettative e quindi influenzano la pregnanza sensoriale degli oggetti presenti in campo visivo. Uno stimolo non atteso ed esogeno (il segnale bottom up) può modificare le connessioni top down. L'interazione tra bottom up e top down sarebbe mediata dai circuiti frontoparietale dorsale e ventrale ⁽¹⁰⁾.

La percezione e' anche influenzata dal contesto in cui l'oggetto è inserito (scena) e dall'attenzione ⁽¹¹⁻¹²⁻¹³⁾. La "scena visiva" svolge un ruolo determinante nella percezione di un oggetto, infatti la rappresentazione mnemonica della scena visiva immagazzinata nella memoria a lungo termine, può influenzare, attraverso un processo di top down attentivo, il riconoscimento ed identificazione di un oggetto inserito nel suo contesto ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

L'interazione di tutti questi processi è strettamente correlata alla working memory visiva ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ (figura 4)

Altro aspetto importante della percezione e' che elementi eventualmente mancanti nel campo visivo sono sottoposti ad un processo detto *interpolazione percettiva*, attraverso il quale vengono completati. Essa può avvenire o attraverso l'introduzione di parti che hanno le stesse caratteristiche degli stimoli presenti (il sistema visivo farebbe una valutazione statistica comunicando ai centri superiori che la lacuna avrà probabilmente le stesse caratteristiche della

scena) o attraverso l'introduzione di immagini indipendenti, che di solito derivano da immagini della memoria, attraverso un processo top down. Secondo questa ipotesi, in teoria, anche quando chiudiamo gli occhi, mancando input esterni dovremmo avere allucinazioni. Tuttavia ciò non accade perché le cellule retiniche, restando comunque attive, producono un rumore di fondo che invece manca se sono lese ⁽¹⁾.

****** L'attenzione visiva è regolata sia da segnali *top down* (endogeni) che *bottom up* (esogeni). I segnali top down riflettono le nostre aspettative e quindi influenzano la pregnanza sensoriale degli oggetti presenti in campo visivo. Uno stimolo non atteso ed esogeno (il segnale bottom up) può modificare le connessioni top down. L'interazione tra bottom up e top down è mediata dai circuiti fronto-parietale dorsale e ventrale ⁽¹⁰⁾.

1.3 Anatomia funzionale

La percezione visiva avviene attraverso la trasformazione nelle cellule retiniche (coni e bastoncelli) dell'energia luminosa in impulsi elettrici. I coni, posti nella fovea, determinano l'acutezza visiva e la percezione dei colori, i bastoncelli, posti nel resto della retina, la visione periferica e notturna. L'impulso dai coni e bastoncelli è trasmesso alle cellule bipolari e poi alle cellule ganglionari: i prolungamenti delle cellule ganglionari formano il nervo ottico. Le vie visive non proiettano alla sola corteccia visiva ma anche ad altre strutture: al nucleo soprachiasmatico ipotalamico, che regola i ritmi circadiani; ai nuclei pretettali che controllano la fissazione dello sguardo ed i riflessi fotomotori; ai tubercoli quadrigemini superiori che permettono l'orientamento dello sguardo in funzione delle stimolazioni esterne; ai nuclei oculomotori del tronco che permettono i movimenti verso un target. (*figura 5*)

A seconda del tipo di cellule ganglionari che hanno dato loro origine le fibre visive si dividono in due gruppi: fibre che veicolano informazioni di forma, orientamento e colore, e fibre che veicolano informazioni di localizzazione spaziale.

Le vie ottiche terminano nella corteccia visiva primaria, area V1, o corteccia striata, o area 17 di Broadmann. A partire da qui l'informazione arriva ad una trentina di aree visive vicine non soltanto occipitali, ma anche temporali e parietali. Queste aree si dividono in due direzioni, una ventrale ed una dorsale la cui esistenza è stata dimostrata da lavori recenti sia nella scimmia ⁽¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁾, che nell'uomo ⁽²¹⁻²²⁾. La via ventrale, diretta al lobo temporale, permette la analisi della forma dell'oggetto e la attribuzione di significato: è la via del “cosa”. La via dorsale, diretta al lobo parietale è cruciale per la localizzazione spaziale: è quindi chiamata via del “dove”. (*figura 6*)

La percezione e' quindi una funzione organizzata in maniera gerarchica: l' analisi delle proprieta' fisiche avviene nelle aree striate e prestriate, la sintesi in una configurazione unica nell'area inferotemporale, la identificazione di posizione nell'area parietale. La distinzione tra le vie visive del "cosa" e del "dove", e' confermata dall'esistenza di diversi tipi di agnosie: agnosia di identificazione (dei colori, dei volti, degli oggetti) e di posizione (sindrome di Balint, agnosia unilaterale, disorientamento topografico) .

CAPITOLO 2

L'IMMAGINAZIONE

2.1 Introduzione

L' 'immaginazione', considerata fin dagli inizi della storia del pensiero filosofico occidentale come la peculiare facoltà umana di oltrepassare la mera presenzialità delle cose e degli eventi che si prestano alla nostra esperienza, è tutt'oggi un argomento molto controverso. I filosofi si dividono in quelli che attribuiscono un ruolo subordinato all'immaginazione rispetto alle altre funzioni cognitive (ad es. Sartre, Hobbes etc) e quelli che le riconoscono invece un ruolo quasi mistico (ad es. Kant, Coleridge etc) ⁽¹⁾. La definizione aristotelica (*De Anima*) ha teorizzato l'immaginazione come facoltà legata sia ai sensi che all'intelletto. Secondo Aristotele, l'immaginazione è infatti «*la facoltà di trattenere l'immagine di cose sensibili o intelligibili assenti*» ⁽²⁾.

Una ripresa di interesse su questo argomento si è avuto negli anni '60 '70 con il cognitivismo. Per dimostrare l'autonomia funzionale del sistema immaginativo si focalizzò l'interesse sulla percezione tentando di dimostrare che il formato delle immagini era appunto analogico, simil-percettivo. Si delineò così una disputa fra autori come Shepard, Metzger ⁽³⁾ che considerano le immagini mentali rappresentazioni di tipo simbolico simili al linguaggio ed altri come Pylyshyn ⁽⁴⁾ secondo i quali, invece, le immagini mentali sono "fotografie" nella mente correlate al vissuto soggettivo, ma non per questo differenti dalle rappresentazioni,

Il dibattito continua negli anni '90 con Kosslyn ⁽⁵⁾ che, mediante studi integrati (neuropsicologia, simulazioni, studi comportamentali) sostiene una stretta correlazione tra immaginazione e percezione (teoria generale del sistema visivo).

In realtà le immagini mentali non sembrano essere né pure descrizioni o concetti, né tanto meno semplici fotografie mentali. Non sono memorizzate in modo uniforme come una semplice pellicola impressionata nella mente, ma già organizzata in elementi più o meno salienti e focalizzati. Esse possiedono le caratteristiche percettive che i concetti astratti non hanno, ma sono al tempo stesso più astratte ed indefinite delle esperienze vive. Esse sono situate tra i pensieri e le sensazioni ⁽⁶⁾.

2.2 Come immaginiamo

I più recenti modelli neuropsicologici correlano l'immaginazione oltre che alla *percezione*, anche alla *memoria*. Per spiegare come avviene il processo di "immaginazione" è importante capire prima di tutto come è strutturata la memoria visiva. Essa è costituita da tre diversi compartimenti specializzati in compiti differenti: la memoria a lungo termine visiva (MLT) dove viene conservato tutto il bagaglio delle conoscenze ed esperienze nell'arco di anni; la memoria a breve termine visiva (MBT), un "buffer" temporaneo, in cui le informazioni vengono trattenute per pochi secondi e se non vengono passate nel magazzino a lungo termine o sostenute dalla ripetizione, svaniscono o vengono sostituite da nuove informazioni; ed infine una memoria di lavoro (working memory WM) come proposto da Baddley nel 1986 ⁽⁷⁾. Si tratta di uno spazio limitato in grado di conservare circa 7 unità di informazioni (più o meno 2) in un'unica presentazione, senza cioè ripetere le informazioni (Miller 1956 lo chiamò il "magico numero sette").

Secondo la "teoria della doppia codifica" (dual coding theory) postulata da Paivio ⁽⁸⁾ esistono due sistemi di codifica indipendenti degli input sensoriali esterni: quello "verbale", dei *logogens*, cioè informazioni di cui ci serviamo quando usiamo le parole; opera in modo sequenziale: es. parole di una frase. L'altro sistema è quello "non verbale", delle *imagens*, cioè di tutte le informazioni di cui è composto il sistema non verbale; tali informazioni possono generare immagini mentali associate (*figura 7*). L'informazione può essere rappresentata quindi in ciascuno dei due sistemi per mezzo del codice peculiare a ciascuno di essi. Esistono fra i due sistemi connessioni referenziali (ad es. Tavolo: formazione dell'immagine mentale e dopo descrizione).

Studi recenti, influenzati fortemente dal lavoro di Paivio, hanno definito il "valore di immagine" (*imagery*) la capacità di uno stimolo esterno di indurre un'immagine mentale, mentre con il termine "immagine mentale" hanno definito le esperienze che si producono indipendentemente dallo stimolo esterno.

Anche la memoria di lavoro è articolata in 2 funzioni autonome: fonologica e buffer visuo-spaziale, come descritto da Baddley il quale ipotizza che anche questa memoria comprenda un taccuino visuo-spaziale (o buffer visuo-spaziale di Kosslyn (9)) riservato alle informazioni visive ed uno verbale. Il sistema esecutivo centrale controllerebbe i processi di elaborazione (connessioni referenziali). Le informazioni presenti in uno dei sistemi di codifica, possono attivare un processo nell'altro sistema. Ad esempio posso immaginare un parente lontano mediante un'immagine o descriverlo per mezzo delle parole; la sua descrizione verbale potrà suscitare l'immagine corrispondente a ciò che è stato descritto e viceversa. Dunque i due modelli, di Paivio e Baddley, concordano fra loro.

Kosslyn ha sviluppato un modello per le immagini mentali che si basa proprio sulla memoria di lavoro e sulla MLT (*figura 8*).

- 1) il processo di generazione dell'immagine è costituito da un recupero delle informazioni visive dalla MLT (top down);
- 2) il processo di trasformazione avviene all'interno della MBT (ad opera della memoria di lavoro) per cui l'immagine viene ruotata, adattata etc.
- 3) infine avviene un processo di ispezione (scanning) dell'immagine per poter riconoscere a quale categoria l'oggetto appartiene.

Questo modello presuppone che le immagini mentali e le percezioni coinvolgano le stesse funzioni cognitive con la differenza che le fonti da cui provengono sono differenti: le rappresentazioni mentali nel primo caso, la realtà esterna nel secondo. Si potrebbe addirittura dire che la generazione di immagini mentali corrisponde al processo di percezione a ritroso ⁽¹¹⁾. Il modello prevede anche che le immagini mentali, immagazzinate nella memoria, siano soggette a decadimento e mantenute solo attraverso ripetizione mentale visiva.

Esistono tuttavia sostanziali differenze tra i percetti e le immagini mentali. I primi sono caratterizzati dalla vividezza e ricchezza di dettagli, sono più stabili e non alterabili dalla volontà, mentre le immagini mentali decadono se non sono rigenerate e sono modificabili. Le immagini mentali consistono però anche in altro: nella capacità di costruire rappresentazioni complesse mai esistite, non provenienti da esperienze precedenti. Questa capacità è centrale per il *pensiero creativo*, sia che si tratti di idee scientifiche che di progetti architettonici, opere letterarie e artistiche. Shepard ⁽³⁾ ha associato il concetto di creatività proprio alla elevata capacità di creare e manipolare le immagini mentali.

Un'altra importante distinzione fra immaginazione e percezione è data dal fatto che la costruzione di un'immagine mentale si basa su dettagli salienti e degni di attenzione da parte del soggetto con conseguente perdita di definizione di tutti quelli che vengono considerati secondari. Per tale motivo con le immagini mentali si ha una maggiore difficoltà a cogliere le ambiguità. Ad esempio nella figura ambigua anatra-coniglio di Chambers e Reisberg (*figura 9*) se si chiede ad un soggetto di immaginarla (enfaticizzando il carattere ad es. anatra) e creare successivamente un'altra interpretazione (il carattere "coniglio"), questi non ci riuscirà. Se diversamente viene richiesto al soggetto di disegnarla e creare l'altra interpretazione, questi ci riuscirà perché l'immagine torna ad essere un percetto. Non è pertanto possibile avere nelle immagini mentali l'ambiguità percettiva perché queste immagini sono già state interpretate. ⁽¹²⁾

2.3 Anatomia funzionale

Percezione ed immaginazione coincidono sempre? Questo interrogativo è uno degli aspetti principali della ricerca in questo settore. Infatti e' stato ipotizzato che così come avviene per la percezione degli oggetti e la loro localizzazione spaziale, anche l'immaginazione degli oggetti sia separata dall'aspetto spaziale. L'ipotesi deriva da numerosi studi ⁽¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁾ che hanno riportato deficit selettivi di immaginazione di oggetti o di configurazioni spaziali. Il test del mental clock e' un paradigma utile attraverso il quale Grossi e Trojano ⁽¹⁶⁾ hanno evidenziato la attivazione isolata delle aree parietali durante la immaginazione spaziale. Il clock test (che era stato utilizzato precedentemente in altri studi sulla immaginazione mentale) ⁽¹⁷⁾ veniva proposto in questo studio a soggetti normali nella forma immaginativa. I soggetti dovevano cioè immaginare due orologi indicanti due orari diversi assegnati dall'esaminatore e dire quale dei due aveva le lancette che formavano l'angolo maggiore. Lo studio ha confermato l'esistenza di uno specifico network dell'immaginazione spaziale, che e' legata alle aree parietali posteriori, attivate, a differenza di quelle occipitali, inattive.

Anche altri studi di brain imaging, oltre che quelli neuropsicologici, hanno evidenziato analogie fra immaginazione e percezione visiva in quanto appaiono attivate in entrambi i processi le stesse aree cerebrali ed in particolare la corteccia visiva primaria. ^(13;18) ed il nucleo genicolato laterale ⁽¹⁹⁾. Questi dati suggeriscono che il processo di generazione di immagini mentali, almeno negli step iniziali, coinvolge le stesse aree cerebrali delle rappresentazioni sensoriali del pathway visivo. Anche Ganis G et al hanno riscontrato una sovrapposizione dell'attivazione corticale, nei due processi di percezione ed immaginazione, soprattutto a livello della corteccia frontale e parietale piuttosto che a livello di quella occipitale; ciò confermerebbe che i processi cognitivi di controllo (top down) sono condivisi, mentre alcuni processi sensoriali potrebbero essere attivati per vie diverse ⁽²²⁾

Tuttavia, pur riconoscendo l'importante ruolo svolto dalla corteccia occipitale in entrambi i processi, l'esistenza di doppie dissociazioni (cioè di casi in cui vi è evidenza di danno percettivo, ma non immaginativo o, all'inverso, di danno immaginativo, ma non percettivo) dimostra che il danno occipitale non è condizione necessaria né sufficiente per produrre deficit immaginativo. Alcune immagini mentali non richiedono dunque l'integrità delle aree visive primarie, ma l'integrità di aree a livelli più alti di integrazione. Esiste infatti un consenso sull'importanza svolta dalle vie occipito-parietali (via dorsale) e occipito-temporali (via ventrale) ^(20;26-28).

Un altro dato importante è che l'attivazione della corteccia visiva extrastriata durante il processo di immaginazione è implementata dai meccanismi di top down attentivi attivi nella

corteccia frontale e parietale. Tali meccanismi intervengono richiamando la rappresentazione di volti o oggetti dalla memoria a lungo termine ed il loro mantenimento durante il processo di immaginazione ⁽²¹⁾.

Le ricerche con la SPECT, tecnica che valuta il flusso ematico cerebrale, condotte da Goldenberg ⁽²³⁾, hanno evidenziato il coinvolgimento della regione occipitale inferiore *sinistra* nell'immaginazione mentale visiva, ma con notevoli differenze individuali fra i soggetti e relative al tipo di compito. «Viene differenzialmente attivato l'emisfero sinistro o l'emisfero destro in funzione dalla natura delle prove e degli stimoli utilizzati». ⁽²⁴⁾ In realtà se consideriamo la complessità della formazione e la gestione di un'immagine mentale che coinvolge una serie di componenti molto diverse tra loro (comprensione delle istruzioni; accesso alle informazioni nella memoria a lungo termine; attivazione di ricordi appropriati circa l'oggetto da immaginare; corrispondenza tra l'informazione semantica e l'apparenza dell'oggetto; generazione dell'immagine; resoconto verbale del risultato dell'ispezione dell'immagine) si può spiegare la difficoltà da un punto di vista funzionale ad isolare nettamente le diverse fasi e componenti del processo ed a correlarle punto a punto con selettive aree cerebrali. Il cervello infatti attiva congiuntamente e in parallelo aree implicate nelle diverse componenti del processo. Può essere dunque impossibile individuare un unico network corticale dell' imagery. ⁽²⁵⁾

Tutto il cervello è coinvolto insomma nella attività di immaginazione ⁽²⁸⁾.

Capitolo 3

LE ALLUCINAZIONI

3.1 Definizione

L'allucinazione è una percezione che avviene quando la corteccia sensoriale è attivata in assenza di una corrispondente stimolazione dei recettori periferici, cioè una percezione in assenza di stimoli ⁽¹⁻²⁾.

Nell'ambito delle teorie cognitive viene definita ⁽³⁻⁴⁾ “un'esperienza mentale sotto forma di immagini derivate da informazioni interne che vengono erroneamente riconosciute come provenienti dall'esterno”.

Le allucinazioni sono classificate fra i disturbi di percezione. Secondo West (1962) hanno carattere di intrusività, fisicità ed involontarietà: non è possibile controllarne la comparsa, il contenuto e la durata. Al contrario dell'illusione che è l'interpretazione scorretta di uno stimolo esistente ⁽⁵⁾, l'allucinazione consiste nella percezione di stimoli assenti. Le allucinazioni sono distinte dalle allucinazioni, nelle quali il contenuto viene criticato (alcuni autori, invece, definiscono allucinazioni solo le percezioni alterate indotte da sostanze).

Perché un fenomeno dispercettivo sia definito allucinazione devono essere presenti le seguenti caratteristiche:

1. *Certezza soggettiva*: l'esperienza allucinatoria ha carattere di “realtà”.
2. *Falsità dell'esperienza*: il dato percepito deve essere palesemente inesistente.
3. *Non correggibilità*: è un aspetto fondamentale nella distinzione tra allucinazioni ed allucinazioni. Solo le prime sono vissute come realtà assolute, incontrovertibili ed indiscutibili; il paziente non ne dubita e vive anche sul piano emozionale la condizione. Vi è capacità di distacco solo nelle allucinazioni ipnagogiche e ipnopompiche o in quelle provocate da privazione sensoriale. Allucinazioni si possono verificare in tutte le modalità sensitive: visiva, uditiva, tattile, olfattiva.

3.2 Classificazione

Le allucinazioni sono classificabili in:

Semplici: percezione di stimoli semplici: punti, linee, flashes, sono frequenti soprattutto nella privazione sensoriale e nelle patologie oculari.

Complesse: immagini di persone, animali o oggetti vissuti come reali ,ma di cui non c'è oggettività. Se ripetute si parla di forme ricorrenti complesse (RCVH: recurrent complex visual hallucinations).

Ipnagogiche ed Ipnopompiche: insorgono nel passaggio da veglia a sonno (Ipnagogiche) e da sonno a veglia (Ipnopompiche). Si verificano nei normali, di solito in situazioni di stress. I pazienti assistono al fenomeno con stupore ma senza rilevante componente emotiva.

Indotte da Sostanze: I meccanismi d'azione variano: LSD e Mescalina agiscono bloccando i recettori della serotonina ed riducendone il turnover ketamina agisce sul recettore GABA, etc. La fenomenologia è diversa: LSD e mescalina producono immagini distorte, caleidoscopiche, colorate e luminose, dettagliate, in movimento ⁽⁶⁾.

Un altro tipo di droga psichedelica, attualmente molto utilizzata è la fenciclidina, un anestetico dissociativo che può determinare effetti depressivi sul SNC, allucinogeni, anestetici. Altri nomi di uso comune sono “Peace Pill, angel dust, crystal, hog, horse tranquilizer, flakes, love boat e rocket fue”. Può determinare, tra i numerosi effetti, allucinazioni uditive e visive simili all'LSD.

Indotte da farmaci: La fenomenologia è molto più evidente per assunzione di anticolinergici che di prodotti serotoninergici, noradrenergici, glutamatergici e GABAergici. A differenza degli altri tipi di allucinazioni, quelle indotte da farmaci si verificano sia ad occhi chiusi che aperti ⁽⁷⁾. Gli anticolinergici ad effetto antimuscarinico come quelli utilizzati in oftalmologia, anestesia, patologie cardiache e per “svago” causano frequentemente, nei normali, allucinazioni con contenuto di persone o animali ⁽⁸⁾. Nella genesi di queste potrebbero essere coinvolti anche i recettori nicotinici⁽⁹⁾.

In pazienti affetti da Parkinson Demenza gli farmaci anticolinergici (atropina) possono produrre allucinazioni ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Vi sono anche evidenze che pazienti con Demenza a Corpi di Lewy siano particolarmente sensibili agli effetti allucinogeni di alcuni anticolinergici ⁽¹²⁾. Neurolettici ad azione antimuscarinica aumentano la probabilità di RCVH negli schizofrenici. L'ipotesi della disfunzione colinergica nelle RCVH è anche supportata dal dato che i farmaci che incrementano l'acetilcolina le riducono nei pazienti affetti da Demenza a Corpi di Lewy, Parkinson Demenza o Malattia di Alzheimer ⁽¹³⁾.

Anche il sistema dopaminergico è implicato nella genesi delle RCVH, soprattutto nei pazienti con Parkinson . I farmaci utilizzati per ridurle, come la clozapina, agiscono infatti sul recettore D2 di dopamina ⁽¹⁴⁾. La correlazione tra assunzione di levodopa e comparsa di allucinazioni ⁽¹⁵⁾ è invece considerata attualmente molto debole. Nel Parkinson, tra tutti i neurolettici, l'olanzapina ha maggiore effetto sulle RCVH rispetto all'aloiperidolo ed al risperidone probabilmente perchè agisce aumentando il rilascio di acetilcolina a livello sinaptico ⁽¹⁶⁾.

In sintesi, l'ipoattività colinergica e la contemporanea iperattività dopaminergica sono stati a lungo ritenuti responsabili di RCVH ⁽¹⁷⁾, mentre è stato sottolineato recentemente che la sola ipoattività colinergica può essere sufficiente ad indurle ⁽¹⁸⁾.

3.3 Fenomenologia

Casi clinici riportati hanno enfatizzato la natura bizzarra delle allucinazioni ⁽¹⁹⁾, ma in realtà nella maggior parte dei casi le immagini allucinate sono alquanto comuni .

E' più frequente allucinare persone che animali, mentre gli oggetti, vengono allucinati più raramente. Le persone sono i familiari del paziente o estranei; la stessa immagine compare più volte, in differenti occasioni, ma i pazienti possono avere nel tempo anche differenti esperienze allucinatorie ⁽²⁰⁾.

Le immagini possono essere in movimento, interagire con il paziente, rispondergli. Sono ben strutturate, intere, di dimensioni normali (o talora più piccole) e con colori adeguati al contenuto (talvolta vividi). Raramente l'immagine allucinata è distorta, qualche volta il viso è percepito alterato nella parte della bocca e degli occhi ⁽²¹⁾.

E' raro che i pazienti allucinino una persona che parla: possono avere però contemporaneamente allucinazioni visive ed uditive ⁽²²⁾. Le RCVH generalmente durano alcuni minuti ed hanno inizio improvviso. Le immagini allucinate generalmente appaiono nel contesto di una scena visiva esistente e tendono a ripresentarsi sempre nello stesso luogo. Ad esempio i pazienti con demenza spesso riferiscono di persone che vengono nel proprio soggiorno, il luogo dove passano più tempo, ed è interessante notare come, quando il paziente si sposta in un'altra stanza, esse possano scomparire. Le immagini compaiono in una posizione contestualmente corretta – le persone sono sedute sulla sedia, non galleggia nell'aria!- e con il corretto orientamento – mai a testa in giù ⁽²³⁾ .

3.4 I modelli neuropsicologici

Il meccanismo fisiopatologico delle allucinazioni è argomento controverso, anche se la letteratura riporta numerosi modelli interpretativi. Essi si sono rivolti alla analisi del fenomeno nelle diverse patologie in cui si manifesta più spesso, ai contenuti ed alle condizioni di presentazione. Le allucinazioni sono d'altra parte fisiologiche in particolari fasi, come addormentamento e risveglio. Un buon modello interpretativo dovrebbe essere applicabile alle diverse patologie e spiegare la fenomenologia allucinatoria, formulando previsioni sull'approccio

farmacologico. Poichè vari modelli interpretativi delle allucinazioni visive sono stati sviluppati parallelamente, vi è una certa sovrapposizione.

1 Teoria delle mispercezioni e misidentificazioni

Secondo questo modello le allucinazioni sono risultato di errori percettivi. L'oggetto è scambiato con un altro oggetto: le allucinazioni sarebbero quindi mispercezioni ⁽²⁴⁾. Due evidenze sono a sfavore di questa ipotesi: l'immagine allucinata è nel fuoco del campo visivo, cioè nel punto di massima acuità, e non in periferia; inoltre, se si trattasse di mispercezioni, l'immagine allucinata invece di sovrapporsi alla preesistente dovrebbe prenderne il posto (non sarebbe possibile allucinare una persona seduta su di una sedia, ma una sedia che poi viene percepita come una persona o viceversa).

2 Teoria della Irritazione corticale

Secondo questo modello ⁽²⁵⁻²⁶⁾ l'allucinazione deriva dall'iperattività di aree cerebrali correlate alla memoria di immagini. Inizialmente esso fu sviluppato per interpretare le allucinazioni dei pazienti con epilessia temporale ed in riferimento agli esperimenti di Penfield di stimolazione elettrica ⁽²⁷⁾. Patologie come lo stato confusionale acuto, l'astinenza da alcol o le allucinazioni in corso di febbre sembrano congruenti con l'ipotesi di irritazione corticale diffusa, ma la possibilità di allucinare anche immagini non note (per esempio volti) è contraddittoria rispetto all'ipotesi. Inoltre l'evidenza di irritazione corticale in pazienti con RCVH è modesta ⁽²⁸⁾.

3 Teoria dell'Ipereccitabilità e del top down

Altri autori suggeriscono che le allucinazioni visive derivano dalla assenza di input esterni, che si realizza per esempio in deprivazione sensoriale. In questa condizione è possibile che rappresentazioni immagazzinate in memoria vengano riattivate ⁽²⁵⁻²⁶⁾. In accordo con l'ipotesi, studi recenti hanno evidenziato che l'assenza di stimoli esterni può effettivamente indurre ipereccitabilità corticale. La contemporanea attivazione del processo di top down indurrebbe la disinibizione di immagini archiviate ⁽²⁹⁾.

Tuttavia la prevalenza di allucinazioni semplici in corso di malattie oculari e delle complesse nelle patologie degenerative, fa ipotizzare che questo meccanismo disinibitorio sia essenzialmente limitato alla deprivazione sensoriale.

4 Teoria della Dream intrusion

Già all'inizio dell'800 sogni e allucinazioni furono messi in relazione. Il sogno è caratterizzato dalla quasi totale interruzione dei contatti cervello-ambiente esterno: in fase REM il cervello non processa stimoli esterni, ma informazioni interne. Si creano allora le scene oniriche. Hobson e McCarley ⁽³⁰⁾ considerano la desincronizzazione associata al sogno risultato di un processo di attivazione del Sistema Reticolare Ascendente, che, attraverso impulsi dal tronco-encefalo alla corteccia (onde ponto genicolo occipitali) genera la attivazione di questa. Stimoli di provenienza interna (immagini, emozioni) vengono integrati e riorganizzati : si forma il sogno.

Il modello dream intrusion suggerisce che le allucinazioni siano intrusioni di immagini oniriche nello stato di veglia o semi veglia ⁽³¹⁻³²⁾.

A favore dell'ipotesi c'è l'evidenza che le RCVH nella demenza e nella PD sono associate a disturbi del sonno; inoltre l'insonnia familiare fatale e la narcolessia (patologie in cui si trovano frequentemente RCVH) sono associate ad alterazioni del ritmo veglia sonno; ed ancora le allucinazioni non patologiche si verificano proprio al confine fra sonno e veglia. Il modello è congruente con il fenomeno della parasonnia nota come RBD (REM sleep Behaviour Disorder) in cui immagini vivide e la perdita della normale atonia della fase REM si associano a movimenti complessi anche violenti. L'RBD è legato ad una disfunzione dopaminergica striatale, in particolare della substantia nigra e del locus ceruleus ed ad una alterazione corticale ⁽³³⁾. Trigger è la perdita di neuroni nello striato che determina disregolazione colinergica del nucleo peduncolopontino e attivazione delle onde PGO ⁽³⁴⁾, come si verifica fisiologicamente durante il sogno.

L'RBD è frequentemente associato a patologie neurodegenerative , in particolare alle sinucleinopatie, come la LBD e PD, ed è stato ipotizzato che le alterazioni neuropsicologiche osservate in questi pazienti rappresentino manifestazione precoce della patologia neurodegenerativa. ⁽³⁵⁻³⁶⁾. Ci sono 3 elementi però che sono in contraddizione con l'interpretazione delle allucinazioni come dream intrusion:

- ✓ Le RCVH sono più rare nelle patologie con stato di veglia primariamente compromesso (narcolessia) rispetto a quelle in cui esso non è specifico (LBD, PD).
- ✓ Nelle patologie associate a RCVH non c'è relazione lineare tra disturbi del sonno ed allucinazioni: pur essendo entrambi parte del quadro clinico non necessariamente si manifestano nello stesso paziente né nella stessa fase della malattia.
- ✓ Sogni e RCVH si presentano fenomenologicamente in maniera diversa. Ad es. i sogni occupano l'intero campo visivo, il sognatore è spesso attore del sogno, mentre le

allucinazioni sono limitate ad una parte del campo visivo e l'allucinante è solo osservatore ⁽³⁷⁾.

5 Teoria dei modelli psicomodinamici

Tale teoria sostiene che le allucinazioni visive provengono dalla frammentazione dell'ego indotta da un trauma. L'importanza delle esperienze passate nelle allucinazioni è evidenziata dal dato che sia traumi infantili che dell'età adulta sono fattori di rischio ⁽³⁸⁾. Tuttavia le RCVH sono presenti essenzialmente nelle patologie organiche e non nei soggetti ansiosi e/ o depressi, il che rende improbabile che i fattori psicologici possano essere gli unici determinanti se non di una minoranza di allucinazioni visive. Essi possono piuttosto influenzare le modalità di interpretazione dell'esperienza e la reazione emozionale collegata ⁽³⁹⁾.

5 Teoria della Disfunzione talamica

Recenti modelli biologici hanno focalizzato l'attenzione sul ruolo del talamo ed in particolare del nucleo reticolare, che, insieme al sistema talamo-corticale coordina l'attività delle multiple aree cerebrali che regolano attenzione e percezione ⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾.

E' stato suggerito che la disfunzione talamica induca l'incorporazione di elementi incorretti nella percezione. Tuttavia non e' dimostrata correlazione fra danno talamico ed RCVH, ed i pazienti con infarto talamico o Insonnia Fatale Familiare non hanno maggiore frequenza di RCVH. Inoltre la disfunzione talamica non è necessaria per la induzione di allucinazioni visive

6 Il modello Pad

Verrà trattato approfonditamente nel capitolo successivo.

CAPITOLO 4

Il Modello PAD Perception and Attention Deficit Model

I vari modelli di RCVH esposti fin ad ora, pur avendo una loro specifica forza, presentano dei limiti come modelli generali non rispettando quelle che dovrebbero essere le caratteristiche indispensabili perché un modello possa essere efficace e cioè: essere applicabili a tutte le patologie, spiegare l'induzione farmacologica delle allucinazioni ed il loro eventuale trattamento ed infine spiegare la fenomenologia delle RCVH.

Collerton et al. ⁽¹⁾ ha sviluppato un nuovo modello, il PAD (Perception and Attention Deficit Model) costruito tenendo in considerazione alcune caratteristiche salienti delle allucinazioni visive e cioè il fatto che compaiono sempre al centro del campo visivo ed in una scena immutata e che sono presenti con un'elevata frequenza nel quadro clinico (e sono importanti per formularne la diagnosi) della Demenza a Corpi di Lewy ⁽²⁾, patologia neurodegenerativa caratterizzata da un punto di vista neuropsicologico da un deficit attentivo/ esecutivo e di percezione visiva. ⁽³⁾

Secondo tale modello alla base delle allucinazioni visive c'è sia un deficit attentivo che visuo-percettivo ed entrambi determinano, influenzati anche dalla rappresentazione della scena, l'attivazione di un proto-oggetto percettivo incorretto. Infatti quando è presente un deficit del binding attentivo ed una ridotta attivazione sensoriale del proto-oggetto corretto, nell'ambito di una rappresentazione della scena intatta, quest'ultima influenza la percezione verso un proto oggetto incorretto (top down alterato).

E' importante però sottolineare che da soli un deficit attentivo ed una deficitaria attivazione sensoriale raramente determinano allucinazioni.

La relazione che esiste tra il proto-oggetto corretto e quello incorretto determina la differenza fra allucinazione, illusione, mispercezione. Quanto più sono lontani i due oggetti tanto più si tratta di un'esperienza allucinatoria.

Da questo si può evincere che:

- 1) La frequenza delle RCVH varia in base alla frequenza con cui si verificano la disfunzione attentiva associata al deficit visuo-percettivo.
- 2) La fenomenologia delle RCVH - cosa è allucinato, dove e come- riflette per primo la natura della percezione della scena. In particolare è importante il ruolo svolto delle aspettative

correlate alla scena nell'influenzare il focus attentivo (cosa) e quello svolto dagli indizi temporali ed ambientali nell'influenzare il "dove e quando".

- 3) L'attenzione per gli oggetti dipende dalla funzione della corteccia frontale laterale, mentre la percezione dell'oggetto dal sistema visuospatiale ventrale. Come detto in precedenza l'interazione tra bottom up e top down sarebbe mediata dai circuiti frontoparietale dorsale e ventrale.

Il modello PAD è attualmente di grande interesse perché è applicabile a tutte le patologie neurodegenerative caratterizzate da allucinazioni visive.

Numerosi autori hanno rilevato, soprattutto nei pazienti affetti da LBD ⁽⁴⁾, ma anche nel caso di PD e VD, delirium e schizofrenia, che esiste una stretta correlazione tra presenza di deficit attentivo e visuo-percettivo ed RCVH ⁽³⁾. Inoltre maggiore è il deficit attentivo e visuo-percettivo, maggiore è l'incidenza di RCVH. ⁽⁵⁾

Un'altra caratteristica del PAD è che spiega il correlato neurotrasmettitoriale e l'eventuale induzione farmacologica. Da un punto di vista trasmettitoriale, sono numerose le evidenze che sottolineano la correlazione tra deficit colinergico e deficit attentivo e percettivo ⁽⁶⁾. Gli antagonisti colinergici peggiorano le performance nei test che esplorano l'attenzione ed il visuo-percettivo ⁽⁷⁾. Inoltre le proiezioni colinergiche modulano la diffusione del segnale a livello della corteccia cerebrale influenzando i processi di top down e bottom up. L'inibizione dell'input colinergico determina la possibilità che possa essere errata la selezione del proto-oggetto e permette così l'intrusione di una incorretta rappresentazione ⁽⁸⁾.

Anche la dopamina interviene in questi meccanismi di modulazione, ma visto che a livello della corteccia visiva i recettori dopaminergici non sono prevalenti (a differenza dei recettori colinergici muscarinici) e che gli agonisti dopaminergici determinano allucinazioni visive solo in presenza di un deficit colinergico concomitante, ha un ruolo solo in presenza di un concomitante deficit colinergico ⁽⁹⁾.

Un altro punto a favore del PAD è che questo modello riesce a spiegare la fenomenologia delle RCVH. In particolare durante il fenomeno allucinatorio si verifica *l'attivazione di un'immagine mentale in assenza di uno stimolo esterno*. Durante il normale processo di percezione si verifica una separazione fra il proto-oggetto (che rimane a livello inconscio anche quando è scomparso l'input esterno) e l'input sensoriale; questo fa sì che i proto-oggetti possano essere attivati, in un secondo momento, da un processo di top down. ⁽¹⁰⁾. Dato che, secondo il modello PAD, il passaggio di un proto oggetto a livello conscio avviene solo quando l'oggetto reale non è agganciato attentivamente, questo spiega perché è difficile che venga allucinato un duplicato di una persona

realmente presente. Se fosse legato attentivamente l'oggetto corretto avrebbe la priorità rispetto ad un oggetto incorretto.

Possiamo inoltre osservare che generalmente *vengono allucinati oggetti interi piuttosto che parti di essi*. Nell'ambito di una scena l'attenzione selettiva opera sull'oggetto per intero separandolo rispetto ad altri oggetti viventi e non viventi. Questo può giustificare il fatto che in genere vengono allucinati oggetti "per intero", persone più che braccia e piedi, o perchè queste allucinazioni tendono a rimanere nell'ambito di un numero ristretto di categorie⁽¹¹⁾.

E' interessante notare come l'unico caso in cui si allucina una parte del corpo isolata è la testa, probabilmente perchè viene percepita come un oggetto separato dal resto del corpo e con una specifica area di processing corticale. La percezione dei volti è mediata da un sistema neuronale costituito da un'area centrale (core) e da una più estesa⁽¹²⁾. Il core è localizzato nella corteccia visiva primaria a livello occipitale inferiore, giro fusiforme, e a livello del solco temporale superiore e media l'analisi del volto: riconoscimento (via ventrale) ed movimento (via dorsale). L'area più estesa comprende l'amigdala, che partecipa alla percezione della componente emotiva dell'espressione facciale⁽¹²⁾.

Un altro evento raro durante un'esperienza allucinatoria, è la distorsione dell'immagine allucinata. Questa eventualità, anche in questo caso si evidenzia esclusivamente per i volti, probabilmente dovuto ad un alterato binding attentivo. In questo caso le caratteristiche dei volti risultano esasperate. Il viso è costituito da vari particolari (naso, occhi, bocca) e se non è un viso familiare verrà dato maggiore rilievo alle caratteristiche a cui generalmente viene data più importanza (come ad esempio occhi e bocca), come viene evidenziato da studi condotti sui movimenti oculari durante l'analisi visiva di una scena⁽¹³⁾. Questo può giustificare il perchè le distorsioni non si hanno mai sui volti noti. (figura 10)

Un altro dato interessante è che *generalmente vengono allucinate persone o animali, ma raramente oggetti*. Uno studio condotto da Yarbus et al del 1967⁽¹³⁾ condotto sul movimento degli occhi durante l'analisi di una scena complessa, ha evidenziato che la massima attenzione è posta agli esseri umani e agli animali, piuttosto che dagli oggetti inanimate, probabilmente perchè è attirata dal movimento stesso (figura 11).

Ed ancora, *le immagini allucinate sono sempre localizzate nel centro del campo visivo*.

Visto che il modello PAD suggerisce che sono i processi attenzionali a guidare la percezione si spiega perchè l'immagine è al fuoco dell'attenzione. Il fatto che l'immagine è percepita entro una rappresentazione scenica definita spiega invece perchè non si sposta con i movimenti dell'occhio.

Inoltre nei pazienti con RCVH si ha un'alterazione della via del *what* (ventrale), mentre resta integra la via del *where* (dorsale, pertanto le allucinazioni sono generalmente ben orientate nello spazio ⁽¹⁵⁾.

Il modello PAD riesce a spiegare anche il dove e quando delle allucinazioni visive. Ad esempio sappiamo che *le immagini allucinate compaiono generalmente nello stesso posto*.

Questo si verifica perché data l'importanza che la rappresentazione della scena ha nell'attivare automaticamente, in assenza di stimolo sensoriale esterno, il processo di top down con selezione di un proto oggetto non corretto, sarà la scena stessa a scatenare l'allucinazione che spesso scompare quando si cambia location.

Le immagini allucinate sono generalmente esattamente collocate nello spazio. Dato che il danno primario nei pazienti con allucinazioni visive è a livello della via del “what” (ventral visual stream) mentre la via del “where” è preservata, questo spiegherebbe il fatto che le immagini allucinate sono ben collocate nello spazio ⁽¹⁴⁾

Un dato molto importante da osservare è che *le allucinazioni visive compaiono sempre al centro del focus attenzionale*. Secondo il modello PAD infatti i processi attenzionali svolgono un ruolo predominante del meccanismo della percezione pertanto un oggetto per essere visualizzato deve essere legato nel centro del focus attentivo.

CAPITOLO 5

Le Allucinazioni Nelle Patologie Degenerative

5.1 Introduzione

Le allucinazioni visive (ed in particolare le RCVH) sono presenti nel quadro clinico di numerose condizioni mediche generali, in malattie psichiatriche e neurologiche e/o possono essere causate da sostanze stupefacenti o da farmaci.

In particolare si verificano in A) pazienti con patologie organiche che comportano alterazioni del funzionamento del sistema di controllo e di integrazione centrale in cui generalmente avviene l'elaborazione ultima di qualunque stimolo percepito (encefalopatie tossiche, dismetaboliche, tumori, demenza, epilessia, malattia di Parkinson etc); B) pazienti affetti da patologie così dette "endogene" (schizofrenia, parafrenia etc) in cui il significato clinico dell'allucinazione è riportabile in generale ad un grave disturbo psicotico delle funzioni dell'Io ed alla difficoltà di discernere tra rappresentazioni del mondo interno e percezioni esterne. In letteratura vengono anche descritti fenomeni allucinatori non patologici che si verificano in condizioni particolari quali deprivazione di sonno, stress intenso etc. o anche in particolari fasi del sonno (vedi allucinazioni ipnagogiche, ipnopompiche). ⁽¹⁾

Sono stati identificati tre principali fattori di rischio delle allucinazioni:

- Visus ridotto ⁽²⁾
- Impairment cognitivo ⁽³⁾
- Alterazioni dello stato di veglia ⁽⁴⁾

La prevalenza di RCVH nelle diverse patologie è molto variabile a causa dei grossi problemi metodologici identificazione, descrizione e classificazioni delle allucinazioni nei differenti studi clinici. Per esempio è interessante notare come in caso di patologie della vista, stroke occipitale, deprivazione sensoriale, tutte patologie correlate ad un ridotto input visivo, la frequenza di RCVH è relativamente bassa (3-18%). Patologie con una disfunzione cerebrale più diffusa, come quelle associate ad alterazione dello stato di coscienza (narcolessia e delirium) ed alcune patologie dementigene (Demenza a Corpi di Lewy, Parkinson Demenza, Demenza Vascolare etc) hanno invece un'alta prevalenza (30-59%). Tra le patologie degenerative croniche cerebrali in uno studio di Stevens et al del 2002 ⁽⁵⁾ veniva riscontrata la più alta prevalenza di allucinazioni nei pazienti con

Demenza a Corpi di Lewy, seguiti dai pazienti con demenza vascolare ed infine nella Malattia di Alzheimer. Inoltre si può osservare che le allucinazioni visive semplici sono relativamente frequenti in patologie caratterizzate da deprivazione sensoriale e nelle malattie della vista, ma poco frequenti in caso di demenza, delirium e Malattia di Parkinson dove invece si verificano frequentemente RCVH. Questa doppia dissociazione tra allucinazioni semplici e complesse indica che hanno geni differenti nell'ambito del complesso network visivo.

5.2 Le allucinazioni nelle diverse patologie neurologiche

Malattia di Parkinson

Nella malattia di Parkinson le allucinazioni visive sono complicanza cronica in circa il 50% dei pazienti trattati e generalmente compaiono nella seconda metà del decorso della malattia. Nei pazienti con rigidità assiale, deficit cognitivi e disfunzione vegetativa le allucinazioni compaiono precocemente rispetto ai pazienti che non hanno tali sintomi ⁽⁶⁾. Spesso sono associate a disturbi del sonno REM, assumono una fenomenologia varia, sono precedute da mispercezioni, mentre le vere e proprie allucinazioni sono vivide e colorate. Anche se in questo campo gli studi sono numerosi, manca una teoria unificatrice. Alcuni autori ⁽⁷⁾ suggeriscono che le allucinazioni visive del Parkinson siano espressione della disregolazione tra i processi che filtrano le percezioni esterne e quelli che producono immagini interne. La ridotta acuità visiva ⁽⁸⁾ e la ridotta attivazione della corteccia visiva primaria, così come una attivazione patologica della corteccia frontale ed una insufficiente soppressione di immagini interne spontaneamente generate attraverso il sistema pontogenicolo-occipitale, potrebbero essere le cause scatenanti. Mentre per molti anni le allucinazioni sono state ritenute complicanza della terapia antiparkinsoniana, attualmente sono attribuite alla perdita neuronale e alla formazione di corpi di Lewy nelle aree ventrali temporali ⁽⁹⁾ e ad uno squilibrio nella bilancia tra sistema colinergico e dopaminergico ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. L'ipotesi ha avuto conferma recente: la presenza di allucinazioni è stata valutata in circa 800 pazienti con segni extrapiramidali e allucinazioni visive sono state riportate nel 50% dei soggetti con Malattia di Parkinson, e nel 70% dei soggetti con Demenza a Corpi di Lewy, in tutti i casi erano associate a disfunzione cognitiva, autonoma ed a rigidità assiale, la comparsa era costantemente correlata all'uso di selegilina, ma non di levodopa, amantadina o anticolinergici ⁽¹²⁾. Sulla base di questi risultati la presenza di allucinazioni visive nella Parkinson Demenza può essere considerata uno dei criteri diagnostici.

Da un punto di vista fisiopatologico sono numerose le evidenze scientifiche che supportano l'applicazione del modello PAD nei pazienti affetti da questa patologia. Prima di tutto nei pazienti

affetti da PD come in quelli affetti da LBD è presente un profondo deficit visuo-percettivo ⁽¹³⁾. Inoltre in tali pazienti il deficit colinergico è localizzato preferenzialmente a livello della corteccia temporale ed occipitale, soprattutto nei pazienti con allucinazioni visive ⁽¹⁴⁾ e tale deficit a livello neocorticale è più pronunciato rispetto ai pazienti con Malattia di Alzheimer. Infine è stato dimostrato che la disfunzione dei circuiti frontali contribuisce alla genesi delle allucinazioni nei pazienti con Malattia di Parkinson non dementi affetti da una importante sindrome disesecutiva ⁽¹⁵⁾.

Malattia a corpi di Lewy

La malattia a corpi di Lewy (LBD) è una patologia dementigena progressiva caratterizzata da fluttuazione dello stato cognitivo, parkinsonismo ed allucinazioni visive a cui, recentemente, sono stati aggiunte alcune caratteristiche suggestive quali disturbi del sonno REM, ipersensibilità ai neurolettici, ridotta attività striatale del trasportatore della dopamina al neuroimaging ⁽¹⁶⁾. La diagnosi differenziale con la Parkinson demenza si basa esclusivamente su di un criterio temporale: se la demenza compare entro 1 anno dall'esordio del parkinsonismo si tratterà di LBD, altrimenti, se l'intervallo di tempo è più lungo, di PD. Si ritiene che le allucinazioni visive nei pazienti con LBD siano secondarie ad un danno a livello del nucleo basolaterale dell'amigdala e del paraippocampo e siano correlate alla patologia da alfa-sinucleina nella corteccia frontale. La densità corticale dei Corpi di Lewy è significativamente associata alla presenza di allucinazioni visive ed alla fluttuazione della cognitività. In uno studio di 63 autopsie i cervelli dei pazienti che avevano presentato allucinazioni ricche e ben strutturate avevano maggior numero di corpi di Lewy nel lobo temporale, amigdala ed ippocampo. Le stesse aree sono state correlate a allucinazioni visive in altri disturbi. Dunque, questi risultati suggeriscono che i corpi di Lewy nel lobo temporale siano più in relazione alla presenza e durata delle allucinazioni che della demenza. ⁽¹⁷⁾

Anche nel caso della LBD, il modello PAD può essere applicato per spiegare la fisiopatologia delle allucinazioni visive. In tali pazienti, infatti, si rileva, prima di tutto, un importante deficit attentivo e visuospatiale ⁽¹⁸⁾. Inoltre la comparsa e la gravità delle allucinazioni dipende dalla severità del deficit attentivo ⁽¹⁹⁾ e della severità del deficit visuoperceptivo ⁽²⁰⁾.

Il deficit colinergico severo si riscontra principalmente a livello della corteccia temporale ed occipitale ⁽²¹⁾.

Da un punto di vista funzionale studi sul metabolismo glucidico e sul flusso cerebrale hanno evidenziato una ridotta captazione a livello occipitale ed una captazione relativamente conservata a livello della corteccia temporoparietale ⁽²²⁾.

Malattia di Alzheimer

La quasi totalità dei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer (AD), nel corso della malattia, manifestano disturbi del comportamento ⁽²³⁾. La frequenza varia notevolmente nelle varie casistiche soprattutto per l'assenza di strumenti validati e condivisi attraverso i quali misurare le alterazioni comportamentali. In uno studio pubblicato recentemente le psicosi sono state riscontrate nel 41% dei pazienti con AD, comprese le allucinazioni 18% ed i deliri 36%. In genere i disturbi non compaiono nel primo stadio della malattia; l'incidenza aumenta con il progredire del quadro clinico e sono generalmente più frequenti nella demenza severa ⁽²⁴⁾. Inoltre la presenza di disturbi del comportamento è associato ad un più rapido declino cognitivo ⁽²⁵⁻²⁶⁾. Le allucinazioni possono essere uditive, ma soprattutto visive e sono meno frequenti nei pazienti con AD rispetto a quelli con Demenza a Corpi di Lewy ⁽²⁷⁾. Nella AD sono invece di frequente riscontro le misidentificazioni per le quali il paziente dialoga con personaggi televisivi o con la propria immagine riflessa in uno specchio ⁽²⁹⁾.

Per quanto riguarda la fenomenologia delle allucinazioni in corso di AD, non esistono molti dati in letteratura. In uno studio condotto da Fasanaro et ⁽²⁸⁾ al su 34 pazienti si è osservata una prevalenza di allucinazioni visive rispetto alle uditive e visive-uditive. Nella maggior parte dei casi le allucinazioni erano chiare e precise e riguardavano persone (familiari, cari defunti, bambini, ladri, amanti, immaginari del coniuge) e animali (perlopiù domestici, come cani gatti ma anche insetti topi uccelli); solo raramente le allucinazioni visive erano costituite da oggetti o macchie. La durata era generalmente di pochi minuti e comparivano in prevalenza nelle ore serali. Questi dati sono in accordo con quelli riportati dal modello PAD ⁽¹⁾.

Dal punto di vista funzionale, studi condotti su pazienti affetti da AD con allucinazioni visive hanno evidenziato una riduzione del flusso ematico cerebrale a livello del lobo temporale mediale e della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra. Sembra così che la disfunzione della corteccia prefrontale-temporale sinistra sia un comune denominatore per lo sviluppo di fenomeni psicotici ⁽³⁰⁾.

Allucinosi peduncolare

La prima descrizione (Lhermitte's 1922) si riferisce ad una donna 72 enne che manifesta improvvise e bizzarre allucinazioni visive: polli, che avevano però uno strano aspetto, persone in costume e bambini che giocano. La paziente è consapevole della irrealtà, ma le immagini sono così

vivide che vorrebbe toccarle. Contemporaneamente a queste si manifestano ptosi a sinistra, oftalmoplegia esterna, lateropulsione e dismetria a destra, tremore intenzionale e Babinski, suggestivi di infarto mesencefalo pontino. Lhermitte fu il primo ad attribuire allucinazioni e segni neurologici ad una causa unica, da allora altri casi sono stati descritti, ma sempre come osservazioni isolate. In questi pazienti sono frequentemente associati disturbi del sonno. I tests neuropsicologici, che evidenziano un danno severo di memoria episodica accompagnato occasionalmente da confabulazioni, mostrano danno attenzionale ed esecutivo. Frequenti sono i disturbi di comportamento comprendenti confusione e misidentificazioni deliranti di persone e luoghi, con scarsa consapevolezza di malattia. L'allucinosi peduncolare compare in seguito a lesioni focali del mesencefalo, talamo e ponte. L'ipotesi e' che derivi dal danno dei sistemi reticolari ascendenti e dei circuiti talamocorticali ⁽³¹⁾.

Sindrome di Charles Bonnet

Questa patologia, nota con il nome di Charles Bonnet Syndrome, è secondaria ad una serie di disturbi neurologici (lesioni cerebrali ischemiche o emorragiche) e oftalmologici (glaucoma, cataratta, neuropatia diabetica) che si verificano comunemente nei pazienti anziani cognitivamente integri. Sono più frequenti se l'acuità visiva e' inferiore a 20/50 in entrambi gli occhi. E' una sindrome molto frequentemente misconosciuta da parte del medico.

L'eponimo fu coniato da de Morsier ⁽²⁴⁾ nel 1967 in nome del grande filosofo e biologo genovese Charles Bonnet che descrisse per la prima volta nel 1769 l'esperienza allucinatoria del padre. Le persone affette da tale patologia hanno riportato in qualche punto delle vie visive (a livello centrale o periferico) una lesione che produce cecità totale o parziale.

Si tratta generalmente di allucinazioni complesse vivide e ricorrenti, ad esordio improvviso e con conservata consapevolezza da parte del paziente e, come per gli oggetti reali, spesso scompaiano con la chiusura degli occhi. Il contenuto delle allucinazioni è stato variamente descritto: generalmente sono persone, spesso con il volto distorto o vivide immagini di animali, di dimensioni normali o ridotte e sono localizzate all'esterno. Probabilmente questi soggetti riempiono lacune dei segnali. Con il processo, che abbiamo già illustrato, di completamento concettuale. Le immagini che vengono percepite provengono dalla memoria a lungo termine attraverso il meccanismo di top down. ⁽³²⁻³³⁾

CAPITOLO 6

I sistemi neurotrasmettitoriali e la terapia delle allucinazioni

I neurotrasmettitori del Sistema Nervoso Centrale comprendono acetilcolina, dopamina, serotonina, GABA, glutammato. Saranno delineate di seguito le loro caratteristiche essenziali. Alcuni di questi, quali acetilcolina, dopamina, serotonina hanno un ruolo definito nel definire le allucinazioni

6.1 Il sistema colinergico

Scoperta da Loewi e Dale negli anni '40, l'acetilcolina (ACh) è modulatore dell'impulso. Viene sintetizzata dall'enzima *colin acetil transferasi* a partire da colina e da acetil-CoA; è immagazzinata nella terminazione presinaptica in vescicole; quando arriva l'impulso le vescicole si legano alla membrana liberandola nello spazio sinaptico: la ACh, a questo punto, si lega ai recettori della membrana postsinaptica.

Nelle terminazioni agisce anche un altro enzima, la acetilcolinesterasi, che ha l'azione opposta degradando la ACh attraverso la scissione del legame acetilcolina - acido acetico: i recettori tornano liberi ed acetilcolina è ancora disponibile. La ACh agisce attraverso due classi di recettori: nicotinici e muscarinici il cui nome deriva dalle molecole originariamente utilizzate per caratterizzarli.

I recettori nicotinici hanno azione più rapida dei muscarinici e di più breve durata. Sono costituiti da cinque subunità polipeptidiche: alfa, beta, gamma, delta ed epsilon, di ognuna delle quali sono state individuate più varianti. Sono recettori canale ovvero si aprono all'arrivo del neurotrasmettitore lasciando entrare ioni sodio. Nicotina è agonista del recettore, mentre antagonisti sono succinilcolina, tubocurarina, alcuronio e trimetafan.

I recettori muscarinici agiscono invece attraverso un secondo messaggero e non aprendo il canale ionico. Si forma un complesso agonista/recettore capace di attivare la proteina G accoppiata, e di conseguenza l'effettore. Agonisti dei recettori *muscarinici* sono betanecolo e pilocarpina, antagonisti sono atropina, scopolamina, pirenzepina, ipratropio bromuro.

Acetilcolina e cervello

Nel sistema nervoso centrale (*figura 11*) i neuroni colinergici sono prevalentemente localizzati a livello delle strutture limbiche, come ippocampo ed amigdala ⁽¹⁾. Fondamentalmente i

neuroni coliergici possono essere suddivisi in due sistemi: uno a localizzazione nel proencefalo basale (talamo ed ipotalamo) e l'altro nel tronco cerebrale.

Numerose evidenze sperimentali indicano che i recettori muscarinici cerebrali hanno un ruolo determinante nell'ambito di alcune funzioni cognitive quali apprendimento e memoria. Studi di neuroimaging funzionale (PET e SPECT) hanno evidenziato una netta riduzione sia dei recettori nicotiniche di quelli muscarinici nell'invecchiamento fisiologico, mentre nell'AD un decremento dei recettori nicotinici ma non dei muscarinici ⁽²⁾.

L'ipotesi del coinvolgimento del sistema colinergico nella memoria risale a Drachmann e Leavith nel 1974 ⁽³⁾ i quali dimostrarono che l'antagonista muscarinico scopolamina determinava un'amnesia di eventi recenti in giovani volontari simile a quella normalmente presente nei dementi. E' possibile che il disturbo attentivo sia alla base dei deficit di memoria ed apprendimento indotti da antagonisti muscarinici ⁽⁴⁾. Pertanto possiamo dire che una conferma indiretta di un coinvolgimento della neurotrasmissione colinergica nel declino cognitivo si ha dall'osservazione che aree cerebrali ad elevato "tono" colinergico (corteccia frontale ippocampo) svolgano un ruolo importante nei processi di apprendimento e memorizzazione e dal fatto che il blocco farmacologico di tali neurotrasmettitori determina un quadro di declino cognitivo anche nei giovani.

La possibile efficacia di un intervento sul sistema colinergico nel trattamento sintomatico dell'AD, ha portato la ricerca a muoversi in diverse direzioni. Una prima via è volta ad aumentare la funzionalità delle sinapsi colinergiche mediante precursori dell'ACh o mediante modulatori della secrezione e dell'immagazzinamento del neurotrasmettitore (aminopiridine, già utilizzate nella terapia della Sclerosi Multipla) o uso di fattori trofici ⁽⁵⁾. Un'altra via è quella che prevede l'impiego di agenti colinergici diretti che includono gli agonisti (sia muscarinici che nicotinici) che stimolanodirettamente i recettori ⁽⁶⁻⁷⁾.

Infine è possibile utilizzare agenti colinergici che aumentino la concentrazione dell'acetilcolina inibendo la sua idrolisi enzimatica e prolungandone così la funzione fisiologica.

Sistema dopaminergico

La dopamina (DA) è una catecolamina sintetizzata a livello dei terminali dei neuroni dopaminergici, dove la tiroxina, che attraversa la barriera emato-encefalica per mezzo di un trasporto attivo, ad opera della tiroxina idrossilasi viene trasformata in DOPA (L-diidrofenilalanina) e successivamente in dopamina. Quest'ultima è immagazzinata nei terminali nervosi in vescicole e liberata attraverso un meccanismo mediato dal calcio. Il catabolismo avviene nello spazio sinaptico ad opera di due enzimi specifici (COMT e MAO) o mediante il reuptake nel neurone presinaptico.

A livello cellulare l'effetto della dopamina dipende dal subtipo di recettore a cui si lega ed alla modulazione di altri neurotrasmettitori che agiscono sullo stesso neurone.

I recettori dopaminergici: l'azione della dopamina è mediata da alcune proteine transmembrana la cui attività è legata all'azione di proteine G intracellulari. Sono attualmente noti 5 diversi tipi di recettori dopaminergici: i recettori D1 (D1 e D5) che stimolano la sintesi intracellulare di AMP ciclico ed i recettori D2 (D2 D3 D4) che la inibiscono. La distribuzione dei recettori è la seguente:

D1	D5	D2	D3	D4
Striato	Ippocampo	Striato	Tubercolo olfattivo	Corteccia frontale
Neocortex	Ipotalamo	Sub Nigr pc	n.occumbens	Midbrain
		Ipofisi	Ipotalamo	Medulla

Dopamina e cervello

Esistono 4 principali sistemi dopaminergici:

- 1) **Nigro-striatale** o meso-striatale (*figura 11*): costituito da fibre che dalla substantia nigra proiettano ai nuclei della base, e specificamente allo striato dorsale. Ben il 75% dei neuroni dopaminergici è localizzato a questo livello. Le via nigro-striatale interviene nel controllo motorio (postura, inizio movimento, movimenti involontari). Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson si ha una progressiva perdita dei neuroni dopaminergici della substantia nigra pars compacta che determina, come effetto finale, una riduzione dell'eccitazione della corteccia motoria.
- 2) **Meso-corticale** (*figura 12*) è costituito da fibre che dal mesencefalo (substantia nigra e nucleo segmentale ventrale del talamo) proiettano alla corteccia prefrontale. Questo sistema interviene nella regolazione di differenti funzioni cognitive superiori. Un danno a questo livello sembrerebbe responsabile dei sintomi negativi della schizofrenia e sarebbero questi i neuroni target dell'effetto antidopaminergico dei farmaci antipsicotici.
- 3) **Meso-limbico** (*figura 13*) e' un circuito ascendente che parte dall'area a10 e proietta allo striato ventrale (nucleus accumbens), all'amigdala ed all'ippocampo. Un danno a livello di questi neuroni sembrerebbe responsabile dei sintomi positivi della schizofrenia e sarebbero questi neuroni il target dei farmaci antipsicotici.

- 4) Tubero-infundibolare (*figura 14*) è costituito da neuroni che proiettano dal nucleo arcuato dell'ipotalamo all'eminenza medianae all' ipofisi anteriore, dove regolano la secrezione di diversi ormoni. (prolattina, ormone della crescita).

Gli effetti terapeutici e collaterali di numerose molecole, in particolar modo dei neurolettici e dei farmaci antiparkinson, sono in relazione alla modulazione dei recettori dopaminergici: così, il blocco dei D2 nel sistema nigrostriatale, in particolare nei gangli della base, determina gli effetti extrapiramidali, ed il blocco dei D2 a livello mesolimbico gli effetti antipsicotici veri e propri ⁸⁻⁹).

I recettori D2 sono implicati nella fisiopatologia della schizofrenia e della Malattia di Parkinson. I farmaci neurolettici, utilizzati nella terapia dei disturbi psicotici nei pazienti schizofrenici, agiscono principalmente bloccando questo sottotipo recettoriale, ma anche i D3 e D4, e determinano effetti collaterali di tipo extrapiramidale (la clozapina, un antipsicotico atipico, che agisce preferenzialmente sul D4 ha meno effetti extrapiramidali degli altri farmaci ⁽⁴⁾

Sistema serotoninergico

La **serotonina** (5-idrossitriptamina, 5HT) è un neurotrasmettitore monoaminico sintetizzato nei neuroni serotoninergici nel sistema nervoso centrale, nonché nelle cellule enterocromaffini nell'apparato gastrointestinale. È prodotta dall'organismo a partire da un amminoacido essenziale, il triptofano. Esercita anche funzioni a livello periferico, ad esempio sulle piastrine e nel processo di coagulazione. Esistono numerosi tipi di recettori serotoninergici. I più studiati sono i recettori 5-HT1 e 5-HT2 entrambi accoppiati ad una G-protein, 5-HT3 che è un canale ionico. Gli altri recettori (5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7) sono stati caratterizzati da un punto di vista biochimica ma non elettrofisiologico.

Serotonina e cervello

Nel sistema nervoso centrale la Serotonina si trova principalmente a livello del nucleo del rafe, in due sistemi: uno che dalla porzione rostrale del rafe proietta a tutto il SNC regolando varie funzioni come il livello della percezione sensoriale (lesioni dei n. del rafe aumentano la reattività agli stimoli sensoriali), il ciclo sonno/veglia, il comportamento sessuale ed alimentare ed infine l'umore (*Figura 15*); l'altro sistema proietta dalla porzione caudale del rafe ai nuclei della base ed al bulbo (*Figura 16*). La serotonina è probabilmente coinvolta in numerosi disturbi neuropsichiatrici, come l'emicrania, il disturbo bipolare, la depressione e l'ansia. Molti farmaci noti, come ad esempio SSRI, antidepressivi triciclici e inibitori delle monoammino-ossidasi interferiscono con la sua azione. L'LSD interagisce proprio con il sistema serotoninergico, a livello

del recettore 5-HT₂, con un'azione inibitoria sui nuclei del rafe e ciò spiega il suo effetto allucinogeno.

Sistema GABAergico

L'**acido γ -amminobutirrico (GABA)** è il principale amminoacido inibitorio del sistema nervoso centrale. E' presente sia a livello della corteccia cerebrale (interneuroni inibitori) che a livello dell'ippocampo e del cervelletto, dei gangli della base . Viene sintetizzato a partire dall'acido glutammico mediante decarbossilazione e rilasciato da neuroni dei circuiti locali presenti nel cervello che formano principalmente sinapsi asso-assoniche con i neuroni di proiezione (eccitatori). Esistono 2 tipi di recettore per il GABA entrambi con effetti inibitori:

- il *GABA A*, attivo a livello post-sinaptico, che provoca ingresso del cloro all'interno della cellula iperpolarizzandola (recettore canale); E' un pentamero costituito da varie subunità proteiche, le più importanti delle quali sono la α β γ .
- il *GABA B* attivo pre- e post-sinapticamente tramite chiusura dei canali del calcio nella terminazione pre-sinaptica (diminuzione della liberazione del neurotrasmettitore a livello pre-sinaptico) e tramite apertura del canale del cloro annesso al recettore (come il GABA A).

Il GABA è un messaggero ubiquitario e l'attivazione o l'antagonismo a livello dei suoi recettori (principalmente il GABA A) è il meccanismo d'azione di un gran numero di farmaci sedativi, miorilassanti, ipnotici, antiepilettici etc ⁽¹⁰⁾.

Sistema glutamatergico

Nel sistema nervoso dei Vertebrati, il neurotrasmettitore eccitatorio di gran lunga più diffuso è l'L-glutammato (primo messaggero), un amminoacido che entra nel ciclo di Krebs (ciclo dell'acido citrico) e viene attivamente metabolizzato dai neuroni e dalle cellule di glia . I recettori del glutammato vengono distinti in "ionotropi", direttamente connessi ai canali ionici e in "metabotropi", non connessi a canali e che svolgono la loro azione mediante secondi messaggeri intracellulari. Ai recettori ionotropi appartengono i recettori attivati da un amminoacido analogo al glutammato, l'N-metil-D-aspartato e perciò detti recettori NMDA ⁽¹⁰⁾. I recettori insensibili a questo amminoacido sono invece indicati come recettori non-NMDA o AMPA, cioè un recettore che interagisce con le ampachine I recettori ionotropi NMDA e AMPA sono ambedue costituiti ad almeno 4 subunità proteiche disposte attorno al poro centrale del canale (recettore-canale) e quest'ultimo viene aperto dal legame tra il recettore e il glutammato. Le principali vie nervose

dell'ippocampo e del cervelletto utilizzano questo neurotrasmettitore (liberato nella fessura sinaptica dal neurone presinaptico) che legandosi agli specifici recettori-canale (presenti nella membrana postsinaptica), genera un potenziale post sinaptico.

I recettori metabotropi (mGluR), sono costituiti da una catena polipeptidica che presenta 7 regioni che attraversano la membrana postsinaptica (i recettori ionotropi ne hanno 4) e sono associati ad una G protein (cosiddetta perché necessita di guanosintrifosfato (GTP) per svolgere la sua funzione) che attraverso un enzima effettore, determina la formazione di un secondo messaggero.

Nelle cellule granulari del cervelletto, il controllo dei livelli citoplasmatici di ioni calcio operato dai recettori NMDA, richiede l'intervento sinergico dei recettori metabotropi e del secondo messaggero da questi prodotto, probabilmente tramite la sua capacità di liberare gli ioni calcio dai depositi intracellulari. I recettori metabotropi esistono in almeno 8 diversi sottotipi accoppiati a diversi sistemi di secondi messaggeri intracellulari. Si riporta che recettori questo tipo vengono attivati anche dai fattori di crescita. Fra le molecole analizzate il BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ha dato i risultati più significativi. La sua azione infatti fa aumentare la suscettibilità di un neurone a un segnale elettrico inviato da un'altra cellula, innescando un fenomeno che porta al rafforzamento della connessione fra i due neuroni (quello che riceve lo stimolo e quello che lo trasmette) e che può essere associato ai processi mnemonici. In animali con deficit della memoria a causa di una lesione nella zona dell'ippocampo, un trattamento a base di BDNF, sembra che sia in grado di ristabilire la funzione normale.

Glutammato e cervello

I recettori NMDA dell'ippocampo sono decisivi ai fini dei processi di apprendimento e per la plasticità neuronale. La plasticità neuronale è la capacità dinamica del cervello di cambiare e di riorganizzarsi e si intende non solo la capacità di apprendere nuovi compiti, ma anche l'attitudine del sistema nervoso centrale di riorganizzarsi dopo una lesione, con conseguente recupero funzionale, totale o parziale. I meccanismi implicati nei fenomeni di plasticità determinano o l'aumento della forza e del peso delle sinapsi esistenti -Plasticità funzionale- (aumento rilascio neurotrasmettitori, aumento risposta recettoriale del neurone post sinaptico) oppure mediante cambiamenti morfologici- Plasticità strutturale- mediante sintesi ex novo di RNA e proteine e rimodellamento della struttura degli assoni e dei dendriti.

Questi meccanismi di "adattamento" sono caratterizzati dalla modificazione dell'efficacia sinaptica mediante potenziamento a lungo termine (LTP) e dalla depressione a lungo termine (LTD).

Acetilcolina ed allucinazioni

Il ruolo dell'acetilcolina nelle allucinazioni e' dimostrato da numerose evidenze

1) Riscontro nella demenza a corpi di Lewy, in cui le allucinazioni sono sintomo precoce e preminente, di riduzione selettiva dei recettori nicotinici di Acetilcolina ⁽¹¹⁻¹²⁻¹³⁾ ed aumento dei recettori muscarinici che però non sono funzionali perché manca l'associazione con le specifiche chinasi. L'up regulation corticale dei recettori muscarinici corrisponde ad una riduzione nello striato ⁽¹⁴⁾.

2) Evidenza nella schizofrenia di carenza del recettore nicotinico alfa 7. Questo dato ha stimolato l'interesse per galantamina che provoca una modulazione allosterica del recettore nicotinico. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

3) Evidenza di allucinazioni nel delirium postoperatorio (che e' generalmente attribuito a carenza di acetilcolina). ⁽¹⁷⁾

4) Efficacia sulle allucinazioni dei farmaci che incrementano l' acetilcolina. Tra essi rivastigmina e galantamina avrebbero la maggiore efficacia. ⁽¹⁸⁾

5) Evidenza di allucinazioni da assunzione di atropino-simili. La Datura Stramonium, pianta facilmente reperibile e poco costosa, e' usata dagli adolescenti con i nomi di Jimson Weed, Angel's Trumpet, etc ed e' assunta come té o fumata in sigarette. Provoca una serie di sintomi: "blind as a bat, mad as a hatter, red as a beet, hot as hell, dry as a bone, the bowel and bladder lose their tone, and the heart runs alone". In passato era usata come broncodilatatore e antiasmatico ma provoca oltre a febbre, delirio ed agitazione anche allucinazioni e deliri. Principale responsabile di questi effetti e' la scopolamina che raggiunge le strutture cerebrali in un tempo variabile da una a 10 ore. Nel 25% delle persone l'assorbimento e' lento e il rischio di overdose ovviamente maggiore.

Serotonina ed allucinazioni

Il ruolo della serotonina nelle allucinazioni visive è dimostrato dal fatto che:

1) durante la terapia antidepressiva con amitriptilina e durante quella con SSRI si possono verificare allucinazioni visive complesse, piu' frequenti nei soggetti con Alzheimer.

2) 'impoverimento colinergico che si verifica durante la malattia aumenta la sensibilita' ai serotoninergici, e puo' innescare le manifestazioni allucinatorie.

3) Durante la terapia con triciclici le allucinazioni sono prevalentemente ipnagogiche ed ipnopompiche, e possono riflettere le modifiche indotte dai triciclici stessi sulla struttura del sonno. In generale le allucinazioni si ritengono derivare dal disequilibrio tra sistema serotoninergico e colinergico, ed in particolare derivare dalla ipoattività colinergica. ⁽¹⁹⁾

Dopamina ed allucinazioni

Il sistema dopaminergico è stato, come già detto, frequentemente implicato nella genesi delle allucinazioni visive nelle malattie degenerative come il Parkinson, sulla base del trattamento sintomatico dei disturbi psicotici indotti da levo-dopa con neurolettici, quali la clozapina, che agiscono sui recettori D2 della dopamina. ⁽²⁰⁾.

Tuttavia le evidenze che supportano l'ipotesi che le allucinazioni visive in questi pazienti siano indotte dalla terapia con levo dopa non sono consistenti, dato che l'aumento progressivo del dosaggio di questo farmaco non determina il conseguente aumento delle allucinazioni visive ⁽²¹⁾. Come precedentemente riportato, le allucinazioni visive in corso di Malattia di Parkinson sono correlate ad una iperattività dopaminergica solo ed esclusivamente se associata ad una ipoattività colinergica ⁽²²⁾.

6.3 Terapia delle allucinazioni

I farmaci neurolettici

Nei disturbi comportamentali in corso di patologie dementigene i neurolettici (ed in particolare i più recenti antipsicotici atipici) rappresentano tuttora la classe di farmaci più utilizzati e sebbene siano stati condotti numerosi studi su queste molecole, le evidenze scientifiche non sono conclusive riguardo l'efficacia e la maneggevolezza nel paziente anziano. Il termine neurolettico è stato inizialmente utilizzato in riferimento alla diminuita attività motoria dovuta alla clorpromazina. Anche nei farmaci di nuova generazione, pur se in maniera minore, la comparsa di disturbi collaterali di tipo extrapiramidale ne limita notevolmente l'uso nel paziente demente. Gli effetti terapeutici e collaterali sono stati spiegati in relazione alla espressione dei recettori nei diversi distretti del sistema nervoso centrale: così il blocco dei D2 nel sistema nigrostriato, in particolare i gangli della base, determina gli effetti extrapiramidali, ed il blocco dei D2 a livello mesolimbico è legato maggiormente agli effetti antipsicotici veri e propri ⁽²³⁾. Tuttavia i neurolettici in commercio oggi non sono recettori specifici bloccando, a dosi terapeutiche, altri recettori oltre a quelli per la dopamina (ad esempio i recettori 5-HT_{2A} della serotonina)⁽²⁴⁾. In pazienti schizofrenici particolare interesse hanno suscitato dai recettori D4, trovati principalmente nella corteccia frontale, nel mesencefalo e nel midollo. La clozapina, ad esempio, ha un'affinità maggiore per questi recettori rispetto a quella per i D2. Questa osservazione suggerisce che i D4 siano il principale target per l'azione antipsicotica di questo neurolettico atipico, bloccando infatti più del 90% dei recettori D4, e solo il 20% dei D3, laddove la maggior parte dei neurolettici determinano un blocco di più del 50%

di questi ultimi. E' quindi probabile che vari sottotipi di recettori dopaminergici devono essere bloccati simultaneamente per poter ottenere il massimo effetto terapeutico ⁽²⁵⁾.

In linea di massima si può affermare che i neurolettici tradizionali a bassa potenza, quali clorpromazina o tioridazina, sono da evitare nel paziente anziano demente per i loro effetti anticolinergici, l'ipotensione e la sedazione e possono inoltre determinare l'allungamento all'ECG dell'intervallo QT.

I neurolettici tradizionali ad alta potenza, quali aloperidolo e flufenazina hanno meno effetti anticolinergici, ma determinano maggiormente effetti extrapiramidali e di discinesie tardive..

Gli antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina) sono attualmente i più utilizzati per la loro efficacia e perché causano minori effetti collaterali ⁽²⁶⁾.

Attualmente non esiste alcuna evidenza che dimostri una maggiore efficacia di un antipsicotico atipico rispetto ad un altro. La scelta rimane in funzione delle caratteristiche cliniche del malato ed il monitoraggio degli eventuali effetti indesiderati sia neurologici che somatici.

Gli inibitori delle colinesterasi

Le alterazioni della trasmissione colinergica, che sono ritenute alla base dello sviluppo di allucinazioni (in accordo con il modello PAD) o per effetto di iperattività dopaminergica, (in analogia alla teoria della disinibizione di input colinergici come causa dei sintomi positivi nella schizofrenia) o per la graduale riduzione di acetilcolina (che provocherebbe l'accesso di informazioni irrilevanti alla coscienza), rendono ragione dell'efficacia del trattamento con inibitori delle colinesterasi ⁽²⁷⁻²⁸⁾. Dati recenti dimostrano infatti che gli AChEI sono di solito efficaci nell'indurre diminuzione e scomparsa delle allucinazioni nelle malattie neurodegenerative.

Tra essi rivastigmina avrebbe una efficacia lievemente superiore. Essa deriverebbe dal suo doppio meccanismo di azione ⁽²⁹⁻³⁰⁾. Rivastigmina infatti ha una preferenziale inibizione sull'isofoma di G1, ed agisce nelle aree del sistema limbico. Mc Keith ⁽³¹⁾ in un lavoro condotto su pazienti affetti da LBD sia con e senza allucinazioni visive ha evidenziato una maggiore e significativa risposta in termini di migliorata funzione attentiva nei pazienti con allucinazioni rispetto al gruppo senza. Il maggiore effetto del farmaco in questo gruppo di pazienti potrebbe essere correlato al maggiore deficit corticale colinergico. La memoria non subiva nessuna modificazione nei pazienti trattati, indicando una selettiva risposta dell'attenzione nei pazienti con allucinazioni. Anche nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson demenza (PD) il trattamento con rivastigmina ha evidenziato un miglioramento globale nella cognitività (in particolar modo nelle funzioni esecutive e nell'attenzione ⁽³²⁾) e nei disturbi del comportamento (principalmente

deliri/allucinazioni e ansia e apatia)⁽³³⁾. Nello studio EXPRESS sono stati invece valutati gli effetti della rivastigmina sui pazienti affetti da Parkinson Demenza. Anche in questo caso l'efficacia del farmaco si è evidenziato sugli indici attentivi e fluenza verbale e sui disturbi del comportamento (allucinazioni visive). L'unico effetto riscontrato in entrambi i gruppi di pazienti era la nausea. Tali benefici sono mantenuti anche nel lungo termine⁽³⁴⁾. Anche galantamina, in particolare nei soggetti con Parkinson ed allucinazioni, sembra indurre miglioramenti.⁽³⁵⁾

La terapia non farmacologia

Sulla base del modello PAD è possibile ipotizzare alcuni trattamenti non farmacologici delle allucinazioni visive, per ridurre l'uso e l'abuso di farmaci antipsicotici in pazienti affetti da patologie neurodegenerative.

Prima di tutto, visto che il deficit cognitivo che determina RCVH è fondamentalmente quello attentivo, sono importanti interventi volti a migliorare proprio le capacità attentive del paziente. Verrà in questo modo facilitato il binding attentivo all'oggetto corretto e risulteranno ridotte le RCVH.

Un altro importante ausilio è migliorare l'illuminazione dei luoghi in cui soggiorna il paziente per migliorare la percezione degli oggetti esterni. Una ridotta visibilità potrebbe causare infatti una ridotta attivazione sensoriale e quindi allucinazioni visive.

Bisognerebbe sottoporre il paziente che allucina a stimoli nuovi che gli richiamano l'attenzione. Ad esempio mostrando al paziente fotografie di familiari o immagini molto colorate mentre questi dovrebbe spostare il focus attentivo dal proto oggetto incorretto che determina l'allucinazione ad un nuovo oggetto esterno.

Infine, come abbiamo visto, un ruolo determinante nello scatenare l'allucinazione ha la "scena". I pazienti spesso allucinano nello stesso posto per cui bisognerebbe spostarli in un contesto diverso che non funga da trigger per le allucinazioni.

CAPITOLO 7

ARTE E CREATIVITA'

“Chiudi gli occhi così da vedere per prima cosa la tua pittura con gli occhi dello spirito, poi porta alla luce del giorno ciò che vedi durante le tue notti, onde il tuo operare si eserciti a sua volta, su altre entità, dall'esterno verso l'interno e viceversa.

Caspar David Friedrich

7.1 Salvador Dalì

“Surrealismo.....surrealismo, quando sono arrivato a New York mi hanno chiesto una definizione di surrealismo. Ho risposto :il surrealismo sono io.”

Salvador Dalì dipingendo le sue opere, fa emergere l'inconscio, secondo il principio dell'automatismo psichico teorizzato da Breton al quale diede anche un nome preciso: metodo paranoico-critico.

Utilizzando questo metodo egli realizza quadri di notevole complessità, contenenti immaginimultiple , in cui gli elementi appartengono a più figure. La ricerca delle molteplici composizioni diviene quasi un gioco di abilità, ed esprime il virtuosismo del pittore.

Nel quadro intitolato *"Apparizione di un volto e di una fruttiera su una spiaggia"* del 1938 (figura 14) sono quattro le composizioni presenti e intrecciate: un cane, un volto, una fruttiera su un tavolo ed infine un paesaggio nel quale sono ancora riconoscibili altre storie..

Egli basa la sua opera su "l'ambiguità percettiva", la capacità della nostra mente di interpretare in maniera diversa differenti oggetti fenomenici a partire da un unico oggetto presente nella realtà. Ad esempio, in *"Vecchiaia, adolescenza e infanzia"* del 1940 (figura 15) gioca con la capacità dell'osservatore di interpretare visivamente immagini diverse originate da una stessa serie di pennellate. La maggior parte degli osservatori vedono un viso maschile con gli occhi rivolti al cielo ed il labbro sporgente sotto i baffi bianchi. Ma poi l'immagine si trasforma in una scena più complessa. Il naso dell'uomo ed i baffi bianchi diventano cuffia e mantellina di una donna seduta. Il luccichio degli occhi dell'uomo è la luce che entra dalle finestre o il riflessi sui tetti di due casette nascoste nell'oscurità di alcune colline. Le ombre sulla guancia dell'uomo si trasformano in un

bambino con i pantaloncini corti, in piedi, di fianco alla donna seduta : entrambi guardano fuori dalla finestra .

7.2 Maurits Escher : i paradossi percettivi

Un giorno una signora mi disse: “Signor Escher sono affascinata dai suoi lavori. Nella sua composizione Rettili Lei ha raffigurato in maniera convincente la reincarnazione. Le risposi: “Se lei crede di trovarvi ciò sarà davvero così”

A differenza di Dalì , Escher basa la sua ricerca artistica sui paradossi percettivi. Alcuni , come il cubo di Necker, i cubi reversibili e la scala di Schroder sono figure ambigue, che rappresentando più oggetti allo stesso tempo inducono una sorta di oscillazione percettiva .. Altri come il cubo impossibile, il triangolo impossibile e la scala di Penrose sono figure assurde. (figura 16). In “Belvedere” (1958) (figura 17), invece, Escher studia il contrasto tra la percezione e l’interpretazione dei dati sensoriali ed il condizionamento culturale che spinge a considerare figure bidimensionali come rappresentazioni di oggetti tridimensionali. Il cubo di Necker e’ un paradosso percettivo nella misura in cui non è possibile definirne la faccia anteriore e quella posteriore; in Belvedere l’uomo seduto ha in mano un cubo impossibile ed ai suoi piedi un cubo di Necker. Altro notissimo esempio è la “Cascata” (1961) (figura 18) dove Escher fa uso delle figure assurde.: il flusso d’acqua e’ sul piano, o in salita ⁽²⁾ ? Ovviamente non c’è risposta.

7.3 Michel Basquiat

E’ stato uno dei più importanti esponenti del graffitismo americano, riuscendo a portare, insieme a Keith Haring, questo movimento dalle strade metropolitane alle gallerie d’arte.

I suoi graffiti, firmati con lo pseudonimo SAMO (Same Old Shit - la solita vecchia m***a), popolati da teschi e scheletri- erano saturi di simboli del consumismo americano. Basquiat , simbolo dell’America più povera e svantaggiata, bambino solo che trascorreva le vacanze in compagnia di un libro di anatomia arrivatogli chissà come, era un tossicodipendente. Frequenti ed indotte da sostanze psichedeliche erano le allucinazioni visive che esprime nelle opere .Muore giovanissimo. (figura 19)

7.4 Max Ernst

Max Ernst uno dei più grandi artisti del Novecento, pittore del Surrealismo e poi del Dadaismo di cui diede un'interpretazione estremamente personale , fu sperimentatore di tecniche e stili sempre nuovi.

Le allucinazioni lo accompagnarono dall'infanzia e per tutta la vita e furono la fonte prevalente delle immagini dei suoi dipinti.

“A sei anni ” racconta Ernst nella sua autobiografia , “durante il morbillo e la febbre, vidi davanti a me una tavola su cui le venature del mogano sembravano far intravedere un occhio minaccioso , un lungo naso, un enorme testa di uccello dal folto piumaggio di fronte un uomo nero.... che traccia sulla superficie righe .. ma la matita muovendosi sempre piu' in fretta diventa una frusta...”

Da questa esperienza allucinatoria egli trae una emozione particolare, che lo induce a cercare ancora esperienze simili. Comincia allora a guardare a lungo immagini indefinite come “un pannello di legno scrostato, le nuvole, le carte da parati “ che gli provocano la comparsa spontanea di immagini allucinatorie . Vi si dedica sempre di più. Le normali allucinazioni del dormiveglia sono un momento prezioso che, anni dopo, descriverà :*“ mi appariva ...una processione di uomini e donneda un lontano orizzonte ...due gruppila giovinezza delle donne... gli uomini vecchi e brutti...”* Questo mondo inquietante e misterioso, noto a lui solo, gli appare ormai con regolarità. L'attività immaginativa è così importante che scrive: *“E' ormai necessario per il mio equilibrio psichico, vedere piu' queste cose. Devo , registrare scrupolosamente cio' che mi si offre , inatteso, alla vista.”*

Attraverso l'emozionante scoperta di queste immagini impreviste, che si organizzano e ricombinano creando altre forme , Ernst , dipinge le sue opere (figura 20-21).

BIBLIOGRAFIA

Capitolo 1

1. Kanizsa G. *Grammatica del vedere*. 1980 Ed Il Mulino.
2. Koffa K. *Principi di Psicologia della forma*. 1970 Ed Boringhieri.
3. Gombrich E, Hochberg J, Black M. *Arte, percezione e realtà*. 2002 Piccola Biblioteca Einaudi.
4. Bright P, Moss H, Tyler LK et al. *Unitary vs multiple semantics: Pet studies of word and pictures processing*. Brain Lung 2004;89(3):417-32.
5. Riddoch MJ, Humphreys GW. *A case of integrative agnosia*. Brain 1987;110(6):1431-62.
6. Humphreys GW, Riddoch MJ, Quinlan PT et al. *Parallel pattern processing and visual agnosia*. Can J Psychol 1992;46(3):377-416.
7. Damasio AR. *Category-related recognition defects as a clue to the neural substrates of knowledge*. Trends Neurosci. 1990;13(3):95-8.
8. Tarr M.J. *Visual object recognition. Can a single mechanism suffice?* In Peterson M.A., Rhodes G. (eds) Perception of Faces, Objects and Scenes. Analytic and Holistic Processes. 2003 Oxford University Press, Oxford 177-211.
9. Miyashita Y, Hayashi T. *Neural representation of visual objects: encoding and top down activation*. Curr Opin Neurobiol 2000;10(2):187-94.
10. Corbetta M, Shulman GL. *Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain*. Nat Rev Neurosci 2002;3(3):201:215.
11. Vecera S.P., Behrmann M. *Attention and unit formation: a biased competition account of object based attention*. In Shipley T.F., Kellman P.J. (eds) 2001 From Fragments to Objects. Segmentation and Grouping in Vision. Elsevier Science 145-180;
12. Wolfe J.M., Butcher S.J., Lee C. et al. *Changing your mind: on the contributions of top down and bottom up guidance in visual search for feature singletons*. J Exp Psychology: Human Perception and Performance 2003;29:483-502.
13. Frith C. *A framework for studying the neural basis of attention*. Neuropsychologia 2001;39: 1367-1371.
14. Clark A. *Is seeing all it seems? Action, reason and the Grand Illusion*. J Consciousness Studies 2002;9:181-877.
15. Humphreys G.W., Riddoch M.J. *Knowing what you need but not what you want: affordances and action defined templates in neglect*. Behav Neurology 2002;13:75-87.

16. Delvenne J.F, Bruyer R. *Does visual short-term memory store bound features?* Visual Cognition 2004;11:1-27.
17. Henderson J.M., Falk R., Minur S., et al *Gaze control for face learning and recognition by humans and machines.* In Shipley T.F., Kellman P.J. (eds) 2001 From Fragments to Objects. Segmentation and Grouping in Vision. Elsevier Science 463-481.
18. Felleman DJ, Van Essen DC. *Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex.* Cerebr. Cortex 1991;1:1-47.
19. Ettlinger G. *"Object vision" and "spatial vision": the neuropsychological evidence for the distinction.* Cortex. 1990;26(3):319-41.
20. Mishkin M, Ungerleider LG. *Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys.* Behav Brain Res. 1982;6(1):57-77.
21. Zeki SM. *Functional specialization in the visual cortex of the rhesus monkey.* Nature 1978;274:741-765.
22. Zeki SM. *Cerebral akinetopsia (visual motion blindness). A review.* Brain 1991;114:811-824.

Capitolo 2

1. Brann, E. T. H. *The world of the imagination. Sum and substance.* 2001 Boston, Rowman & Littlefield Publishers.
2. Kieron P. O'Connor, F. Aardema: *The imagination: Cognitive, pre-cognitive, and meta-cognitive aspects.* Consciousness and Cognition 2001;14 233–256.
3. Shepard RN, Metzler J. *Mental rotation of three-dimensional objects.* Scienze 1971;171:701-703.
4. Pylyshyn Z W. *What the mind's eye tells the mind brain: a critique of mental imagery.* Psychol Bulletin 1973;80:1-14.
5. Kosslyn, S. M., Thompson, W. L., Costantini-Ferrando et al. *Hypnotic visual illusion alters color processing in the brain.* Am J Psychiatry, 2000;157:1279–1284.
6. Arielli E. *Pensiero e progettazione. La psicologia cognitiva applicata al design ed all'architettura.* Milano 2003 Mondadori.
7. Baddeley AD. *The working memory.* 1986 Oxford University press, London.
8. Paivio A. *Mental representation: a dual code approach.* 1986 Oxford University press, London.
9. Kosslyn S. *Ghost's in the mind's machine* W.W. Norton and Co. New York , 1983, tr. Ital *Le immagini nella mente* Giunti 1999.
10. Kosslyn, S.M., Van Kleeck, M.H., Kirby, K.N. *A neurologically plausible model of individual differences in visual mental imagery.* In P.J. Hampson, D.F.Marks, J.T.E. Richardson (Eds.) *Imagery: current developments.* 1990 Routledge, London, 39-77.
11. Farah MJ, Aguirre GK. *Imaging visual recognition: PET and fMRI studies of the functional anatomy of human visual recognition.* Trends Cogn Sci. 1999;3(5):179-186.
12. Reisberg D et al *Diverting subjects' concentration slows figural reversals.* Perception. 1984;13(4):461-8.
13. Levine DN, Warach J, Farah M. *Two visual systems in mental imagery: dissociation of "what" and "where" in imagery disorders due to bilateral posterior cerebral lesions.* Neurology. 1985;35(7):1010-8.
14. Farah MJ, Hammond KM, Levine DN, Calvanio R. *Visual and spatial mental imagery: dissociable systems of representation.* Cognit Psychol. 1988;20(4):439-62.
15. Luzzatti C, Vecchi T, Agazzi D et al. *A neurological dissociation between preserved visual and impaired spatial processing in mental imagery.* Cortex. 1998;34(3):461-9.
16. Trojano L, Grossi D, David E.J. et al *Matching two imagined clocks. The functional analysis in the absence of visual stimuli.* Cerebral Cortex 2000;10(5):473-481.

17. Grossi D, Modafferi A, Pelosi L, Trojano L et al. *On the different roles of the two cerebral hemispheres in mental imagery. the Clock test in two clinical cases* Brain Cogn 1989;10:18-27.
18. Lambert S, Sampaio E, Mauss Y, Scheiber C. *Blindness and brain plasticity: contribution of mental imagery? An fMRI study.* Brain Res Cogn Brain Res. 2004;20(1):1-11.
19. Chen W, Kato T, Zhu XH, Ogawa S et al. *Human primary visual cortex and lateral geniculate nucleus activation during visual imagery.* Neuroreport. 1998;16;9(16):3669-74.
20. Bartolomeo P. *The relationship between visual perception and visual mental imagery: a reappraisal of the neuropsychological evidence.* Cortex 2002; 38(3): 357-78.
21. Ishai A, Ungerleider LG et al. *Distributed neural system for the generation of visual images.* Neuron 2000; 28(3): 979-90.
22. Ganis g, Thompson WL et al. *Brain areas underlying visual mental imagery and visual perception: an fMRI study.* Brain Res Cogn 2004;20(2): 226-41.
23. Goldenberg G, Steiner M, Podreka I et al. *Regional cerebral blood flow patterns related to verification of low- and high-imagery sentences.* Neuropsychologia. 1992;30(6):581-6.
24. De Pascalis V, Marucci FS, Penna PM. *40-Hz EEG asymmetry during recall of emotional events in waking and hypnosis: differences between low and high hypnotizables.* Int J Psychophysiol. 1989;7(1):85-96.
25. Mellet E, Petit L et al. *Reopening the mental imagery debate: lessons from functional anatomy.* Neuroimage 1998; 8(2):129-39.
26. Kosslyn SM, Ochsner KN. *In search of occipital activation during visual mental imagery.* Trends Neurosci. 1994;17(7):290-2.
27. D'Esposito M, Detre JA, Aguirre GK et al. *A functional MRI study of mental image generation.* Neuropsychologia. 1997;35(5):725-30.
28. Roland PE, Gulyas B. *Visual memory, visual imagery, and visual recognition of large field patterns by the human brain: functional anatomy by positron emission tomography.* Cereb Cortex. 1995;5(1):79-93.

Capitolo 3

1. Asaad G., Shapiro B. *Hallucinations; theoretical and clinical overview*. Am J Psychiatry 1986;143: 1088-1097.
2. Kolmel H.W. *Visual illusions and hallucinations*. Bailliere's Clinical Neurology 1993;2: 243-264.
3. Horowitz M.J *Hallucinations: an information-processing approach*. In Siegel R.K. & West L.J. (eds) *Hallucinations. Behavior, experience and theory*. John Wiley, New York 1975;163-195;
4. Horowitz j. *A Cognitive Model of Hallucinations*. Am J Psychiatry 1975; 132 (8): 789-794.
5. Brasic J.R. *Hallucinations*. Perceptual and Motor Skills 1998;86: 851-877.
6. Abraham H.D., Aldridge A.M., Gogia P. *The psychopharmacology of hallucinogens*. Psychopharmacology 1996; 14: 285-298.
7. Perry E. *Plants of the gods: ethnic routes to altered consciousness*. In *Neurochemistry of consciousness*. Edited Perry E., Ashton H., Young A. John Benjamin's Company, Amsterdam 2002; pp 295-228.
8. Gopel C, Laufer C., Marcus A. Three cases of angel's trumpet tea-induced psychosis in adolescent substance abusers. Nor J Psychiatry 2002;56: 49-52.
9. Thomas B. *"Mushroom madness" in the Papua New Guinea Highlands: a case of nicotine poisoning?* J Psychoactive Drugs 2002; 34:321-3.
10. Cummings J.L. *Behavioural complications of drug treatment of Parkinson's disease*. Journal of the Am Geriatr Society 1991;39: 708-16;
11. Hyson H.C. Johnson AM, Jog MS. *Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study*. Movement Disorders 17: 1318-20).
12. Bullock R., Cameron A. *Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations in Parkinson's disease: a case series*. Current Medical Research and Opinion 2002;18: 258-64.
13. Molho E.S., Factor S.A. *Parkinson's disease: the treatment of drug-induced hallucinations and psychosis*. Curr Neurol and Neurosc Rep 2001;1: 320-8.
14. Goetz C.G., Burke P.F., Leurgans S. et al. *Genetic variation analysis in parkinson disease patients with and without hallucinations: case-control study*. Arch Neurol.2001;58:209-13.
15. Edell W.S., Tunis S.L. *Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients*. Am J Geriatr Psychiatry 2001;9:289-97.
16. Collerton D, Perry E, McKeith I. *Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit Model for recurrent complex visual hallucination*. Bheav Brain Sci 2005; 28(6): 737-57.

17. McKeith I, Del Ser T, Spano PF et al. *Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a Randomised, double blind, controlled, international study*. The Lancet 2000;356:2031-36.
18. Teunisse R.J., Craysberg J.R., Hoefugels WH. Et al *Visual hallucinations in psychologically normal people: Charles Bonnet syndrome*. Lancet 1996;347: 794-797.
19. Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE. *Characteristics of visual hallucination in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies*. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(2):153-160.
20. Frucht S.J., Bernsohn L. *Visual hallucinations in PD*. Neurology 2002;59: 1965.
21. Gauntlett-Gilbert J., Kuipers L. (2003) Phenomenology of visual hallucinations in psychiatric conditions. J Nervous and Mental Disease 2003;191: 203-205.
22. Cole M.G. *Charles Bonnet hallucinations: a case series*. Can J Psychiatry 1992;37: 267-270.
23. Nesher R., Nesher G., Epstein E., et al *Charles Bonnet syndrome in glaucoma patients with low vision*. J Glaucoma 10: 396-400.
24. Levine D.N., Finklestein S. *Delayed psychosis after right temporoparietal stroke or trauma: relation to epilepsy*. Neurology 1982;32: 267-273.
25. Noda S., Mizoguchi M., Yamamoto A. *Thalamic experiential hallucinosis*. J Neurol, Neurosurg and Psychiatry 1993; 56: 1224-1226.
26. Penfield W., Perot P. *The brain's record of auditory and visual experience*. Brain 1963;86: 596-696.
27. Anderson S.W., Rizzo M. *Hallucinations following occipital lobe damage: the pathological activation of visual representations*. J Clin and Exp Neuropsychology 1994;16:651-663.
28. Stoerig P. *The anatomy of phenomenological vision: a psychological perspective*. Annals of the New York Academy of Sciences 2001;929:176-194.
29. Lydic R, McCarley RW, Hobson JA. *Serotonin neurons and sleep. Long term recordings of dorsal raphe discharge frequency and PGO waves*. Arch Ital Biol 1987;125(4):317-343.
30. Asaad G., Shapiro B. *Hallucinations; theoretical and clinical overview*. Am J of Psychiatry 1986;143: 1088-1097.
31. Kulisevsky J, Roldan E. *Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease*. Neurology 2004; 63(8):S28-S30.
32. Fantini ML, Ferini-strambi L, Montplaisir J. *Idiopathic REM sleep behaviour*. Neurology 2005;64:780-786.
33. Turner RS, D'Amato CJ, Chervin RD et al. *The pathology of REM sleep behaviour disorder with comorbid LBD*. Neurology 2000;55:1730-1732.

34. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ *REM sleep behaviour disorder in PD e LBD*. J Geriatr Psychiatry Neurol 2004; 17:146-157;
35. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE et al. *Synucleinopathy pathology and REM sleep behaviour disorder plus dementia or parkinsonism*. Neurology 2003;61:40-45.
36. Arnulf I., Bonnet A.M., Damier P. et al *Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease: a medical hypothesis*. Neurology 2000;55: 281-288.
37. Read J., Agar K., Argyle N., Aderhold V. *Sexual and physical abuse during childhood and adulthood as predictors of hallucinations, delusions and thought disorder*. Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice. 2003;76: 1-22.
38. Collerton D., Dudley R *A cognitive behavioural framework for the treatment of distressing visual hallucinations in older people*. Behavioural and Cognitive Psychotherapy 2004;32: 443-455)
39. Behrendt R.-P., Young C. *Hallucinations in schizophrenia, sensory impairment, and brain disease: a unifying model*. Behavioural and Brain Sciences 2004; 27(6):771-830.
40. Behrendt RP. *Dysregulation of thalamic sensory "transmission" in schizophrenia: neurochemical vulnerability to hallucination*. J Psychopharmacol. 2006; 20(3):356-372)

Capitolo 4

1. Collerton D, Perry E, McKeith I: *Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit Model for recurrent complex visual hallucination*. *Behav Brain Sci* 2005; 28(6):737-57.
2. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. *Visual Hallucination in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe*. *Brain* 2002; 125(2):391-403.
3. Collerton D., Burns D., McKeith I et al. *Systematic review and metaanalysis show dementia with Lewy bodies is a visual perceptual and attentional-executive dementia*. *Dement Geriatr. Cogn. Disord* 2003;16: 229-237.
4. Mori E, Shimomura T, Fijimori M. *Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies*. *Arch Neurol* 2000;57(4):489-93.
5. Wesnes K.A., McKeith I.M., Ferrara R., Emre M et al. *Cognitive function differences in hallucinating versus non-hallucinating dementia with Lewy bodies patients*. *J Psychopharmacology* 2001(15): A 52.
6. Beelke M., Sannita W.G. *Cholinergic function and dysfunction in the visual system*. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*. 2002; 24: 113-7.
7. Obonsawin M.C., Robertson A., Crawford J. et al. *Non-mnemonic cognitive function in the scopolamine model of Alzheimer's disease*. *Human Psychopharmacology* 1998;13: 439-49.
8. Yu A.J., Dayan P. *Acetylcholine in cortical inference*. *Neural Networks* 2002;15:719-30.
9. O'Donnell P. *Dopamine gating of forebrain neural assemblies*. *Eu J Neuroscience* 2003;17: 429-435.
10. Behrmann M., Winocur G., Moscovitch M. *Dissociation between mental imagery and object recognition in a brain-damaged patient*. *Nature* 1995;359: 636- 637.
11. Humphreys G.W., Forde E.M.E. *Hierarchies, similarity, and interactivity in object recognition: "category-specific" neuropsychological deficits*. *Behavioral and Brain Sciences* 2001;24: 453-509.)
12. Haxby J V, Hoffman EA, Gobbini I. *The distributed Human neural system for face perception*. *Trend Cogn. Sci* 2000;4(6):223-233
13. Ishai A, V, Haxby JV, Ungerleider G. *Visual Imagery of famous faces: effects of memory and attention by fMRI*. *Neurology* 2002;17:1729-1330.
14. Yarbus A.L. *Eye movements and vision*. New York: Plenum Press New York 1987.
15. Howard R., David A., Woodruff P. et al. *Seeing visual hallucinations with functional magnetic resonance imaging*. *Dem and Geriatr Cog Dis* 1997;8: 73-77.

Capitolo 5

1. Manford M., Andermann F. *Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights.* Brain 1998;121: 1819-1840.
2. Menon G.J., Rahman I., Menon S.J. et al. *Complex visual hallucinations in the visually impaired: the Charles Bonnet syndrome.* Survey of Ophthalmology 2003;48: 58-72.
3. Papapetropoulos S, Argyriou AA, Ellul J. *Factors associated with drug induced visual hallucination in PD.* J Neurol 2005; 252(10): 1223-1228.
4. Pappert E.J., Goetz C.G., Neiderman F.G et al. *Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease.* Movement Disorders 1999;14: 117-21.
5. Stevens T., Livingston G., Kitchen G. et al. *Islington study of dementia subtypes in the community.* British Journal of Psychiatry 2002;80: 270–276.
6. Williams DR, Lees AJ *Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsic study.* Lancet Neurol 2005;4:605-10.
7. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. *Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perception: focused review and new integrative model.* Mov Disord 2005;20(2):130-140.
8. Matsui H, Uda K, Tamura A et al. *Impaired visual acuity as a risk factor of visual hallucinations in Parkinson disease.* J Geriatric Psychiatry and Neurology 2006;19(1):36-40.
9. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzales J et al. *Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations.* Parkinsonism Relat Disord 2006;12(4):253-6.
10. Collerton D, Perry E, McKeith I: *Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit Model for recurrent complex visual hallucination.* Behav Brain Sci 2005; 28(6): 737-57.
11. Onofrij M, Bonanni L, Albani G et al. *Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origin.* J Neurol Sci 2006; 22 (Epub ahead of print).
12. Klein C, Kompf D, Pulkowski U et al. *A study of visual hallucinations in Patients with Parkinson disease.* J Neurol 1997;244:371-377.
13. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA et al *Visual perception in Parkinson disease dementia and demntia with Lewy body.* Neurology 2004; 63(11): 2091-6.
14. Shinotoh H., Namba H., Yamaguchi M., et al. *Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy.* Annals of Neurology 46:62.

15. Grossi D, Trojano L, Pellecchia MT et al. *Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucination in non demented Parkinsonian patients*. Int J Geriatr Psychiatry 2005;20(7):668-73).
16. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium*. Neurology 2005;65:1863-72.
17. Harding AJ, Broe GA, Hhlliday GM. *Visual hallucinations in lewy body disease relate to lewy bodies in the temporal lobe* .Brain. 2002 feb;125:391-403.
18. Mori E., Shimomura T., Fujimori M. et al. *Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies*. Archives of Neurology 2000;57: 489-493.
19. Wesnes K.A., McKeith I.M., Ferrara R. *Cognitive function differences in hallucinating versus non-hallucinating dementia with Lewy bodies patients*. Journal of Psychopharmacology 2001;Suppl 15: A 52.
20. Simard M., van Reekum R., Mynan D. *Visuospatial impairment in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a process analysis approach*. International Journal of Geriatric Psychiatry 2003;18: 387-391.
21. Tiraboschi P., Hansen L.A., Alford M., et al. *Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies*. Neurology 2000;54: 407-11
22. Imamura T., Ishii K., Hirono N. et al. *Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies*. Neuroreport 1999;10: 1903-1907.
23. Borsom S, Raskind MA. *Clinical features and pharmacologic treatment of behavioural symptoms of Alzheimer's disease*. Neurology 1977;48(6):17-24.
24. Craig D, Mirakhur A, Hart DJ et al *A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease*. Am J Geriatr Psychiatry. 2005 Jun;13(6):460-8
25. Ropacki SA, Jeste DV. *Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003*. Am J Psychiatry. 2005 Nov;162(11):2022-30.
26. Wilson RS, Tang Y,Aggarwal NT. *Hallucinations, cognitive decline, and death in Alzheimer's disease*. Neuroepidemiology. 2006;26(2):68-75.
27. Weiner MF, Hynan LS, Parikh B et al. *Can Alzheimer's disease and dementias with Lewy bodies be distinguished clinically?* J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003;16(4):245-50.
28. Grossi D, Iovine MV, D'Antonio M, Fasanaro AM. *Le allucinazioni nella malattia di Alzheimer*. Pharmacology ONLINE SUBMITTED.
29. Schneider L, Dagerman C. *Psycosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history*. J Psychiatr Res 2004(38):105-111.

30. Lopez OL, Smith G, Becker JT *The psychotic phenomenon in probable Alzheimer's disease: a positron emission tomography study*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13(1):50-5.
31. Benke T *Peduncular hallucinosis : A syndrome of impaired reality monitoring*. J Neurol. 2006; 27 Epub ahead of print.
32. de Morsier G: *Le Syndrome de Charles Bonnet: hallucinations visuelles des vieillards sans deficiences mentales*. Ann Med Psychol 125:677–702.
33. G. Jayakrishna, Menon, FR et al. *Complex Visual Hallucinations in the Visually Impaired: The Charles Bonnet Syndrome*. Surv Ophthalmol 2003; 48:58-72.

Capitolo 6

1. Mesulam M. *The cholinergic contribution to neuromodulation in cerebral cortex*. Seminars in neuroscience 1995(7):297-307.
2. Nordberg A. PET studies and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. Rev Neurol 1999;155(4):53-63.
3. Drachmann D Leavith J. *Human memory and the cholinergic system: a relationship to ageing?* Arch Neurol 1974;30:113-121.
4. Ebert U, Kirch W. *Scopolamine model of dementia:encephalogram findings and cognitive performance*. Eur J Clin Invest 1998;28:944-9.
5. Pomponi M, Giacobini E, Brufani M. *Present state and future development of the therapy of Alzheimer disease*. Aging ; 1990 ;2(2):125-5
6. Whitehouse PJ. *Specific neurochemical systems and memory*. Neurobiol Aging. 1988 Sep-Dec;9(5-6):639-40.
7. Breese CR, Lee MJ, Adams CE. *Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia*. Neuropsychopharmacology. 2000 Oct;23(4):351-64.
8. Mesulam MM. *The cholinergic innervation of the human cerebral cortex*. Prog Brain Res. 2004;145:67-78.
9. Sokoloff P, Giros B Martres M et al . *Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor D3 as a targhet of neuroleptics*. Nature 1990;347:146-151.
10. Chen K., Lia H.Z., Yea N., Zhanga J., and Wang J.J. *Role of GABA_B receptors in GABA and baclofen-induced inhibition of adult rat cerebellar interpositus nucleus neurons in vitro*. Brain Research Bulletin, 2005; 67(4), 310-318.
11. Tiraboshi P, Hansen LA, Alford BA et al. *Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies*. Neurology 2000;54:407-411.
12. Gotti C, Moretti M, Bohr I, et al. *Selective nicotinic acetylcholine receptor subunit deficits identified in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies by immunoprecipitation*. Neurobiol Dis. 2006 Aug;23(2):481-9
13. Pimlott SL, Piggott M, Ballard C et al. *Thalamic nicotinic receptors implicated in disturbed consciousness in dementia with Lewy bodies*. Neurobiol Dis. 2006 Jan;21(1):50-6.
14. Colloby SJ, Pakrasi S, Firbank MJ et al. *In vivo SPECT imaging of muscarinic acetylcholine receptors using (R,R) 123I-QNB in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia*. Neuroimage. 2006 Nov 1;33(2):423-9

15. Deutsch SI, Rosse RB, Billingslea EN, et al. *Modulation of MK-801-elicited mouse popping behavior by galantamine is complex and dose-dependent*. Life Sci. 2003 Sep 19;73(18):2355-61.
16. Court JA, Ballard CG, Piggott MA, et al. *Visual hallucinations are associated with lower alpha bungarotoxin binding in dementia with Lewy bodies*. Pharmacol Biochem Behav. 2001 Dec;70(4):571-9)
17. Hala M. *Pathophysiology of postoperative delirium: Systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment*. Med Hypotheses. 2007;68(1):194-6.
18. Robert P. *Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's disease and related dementias: focus on rivastigmine*. Curr Med Res Opin. 2002;18(3):156-71.
19. Cancelli I, Marcon G, Balestrieri M. *Factors associated with complex visual hallucinations during antidepressant treatment*. Hum Psychopharmacol. 2004 Dec;19(8):577-84.
20. Molho E.S., Factor S.A *Parkinson's disease: the treatment of drug-induced hallucinations and psychosis*. Cur Neurol and Neuroscience Reports 2001;1:320-8.
21. Goetz C.G., Pappert E.J., Blasucci L.M et al. *Intravenous levodopa in hallucinating Parkinson's disease patients: high-dose challenge does not precipitate hallucinations*. Neurology 1998;50: 515-7.
22. Collerton D, Perry E, McKeith I: *Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit Model for recurrent complex visual hallucination*. Behav Brain Sci 2005; 28(6):737-57.
23. Davis K.L: *Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization*. Am. J. Psych., 1991;148: 1474-1486.
24. Reynolds G.P.: *Development in the drug treatment of schizophrenia*. T Pharmacol Science, 1992;13: 116-121 1992.
25. Kane J.M., Freeman H.L.: *Towards more effective antipsychotic treatment*. British Journal of Psychiatry 1994;165 (suppl. 25): 22-31.
26. Bellantuono C, Vampini C, Balestrieri M. *I nuovi Antipsicotici*. 2001 Ed Il pensiero Scientifico, Roma.
27. Perry EK, Perry RH. *Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness* Brain Cogn. 1995 Aug;28(3):240-58.
28. Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP et al. *Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease*. Mov Disord. 2006 7;21(11):1899-1907.
29. Rosler M. *The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia*. Int J Clin Pract Suppl. 2002;127:20-36.

30. Robert P. *Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's disease and related dementias: focus on rivastigmine* Curr Med Res Opin. 2002;18(3):156-71
31. Mc Keith Ig, Wesnes KA, Perry E et al. Hallucination predictattentional improvement with rivastigmina in dementia with Lewy Body. Dement Geriatr. Cogn. Disord. 2004;18:94-100.
32. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. *Rivastigmine for Dementia associated with parkinson disease*. N Engl J Med 2006;18:25092518.
33. Wesnes KA, McKeith I, Edgar M et al. *Benefits of rivastigmine on attention in dementia with Parkinson disease*. Neurology 2005;65:1654-1656.
34. Poew W, Wolters E, Emre M et al. *Long term benefits of rivastigmine in dementia associated with parkinson disease : an active treatment Extension study*. Mov Disord 2006;21:456-461.
35. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. *Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia*. Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18(10):937-41.